

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-505621

(P2005-505621A)

(43) 公表日 平成17年2月24日 (2005.2.24)

(51) Int. Cl.⁷

C 0 7 D 211/70
A 6 1 K 31/4409
A 6 1 K 31/444
A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 1/10

F I

C 0 7 D 211/70
A 6 1 K 31/4409
A 6 1 K 31/444
A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 1/10

テーマコード (参考)

4 C 0 5 4
 4 C 0 6 3
 4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 59 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-536206 (P2003-536206)
 (86) (22) 出願日 平成14年10月14日 (2002.10.14)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年4月19日 (2004.4.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/FR2002/003508
 (87) 国際公開番号 W02003/033466
 (87) 国際公開日 平成15年4月24日 (2003.4.24)
 (31) 優先権主張番号 01/13469
 (32) 優先日 平成13年10月18日 (2001.10.18)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(71) 出願人 399050909
 サノフィーアベンティス
 フランス75013パリ、アヴニュ・ドゥ
 ・フランス 174番
 (74) 代理人 100065248
 弁理士 野河 信太郎
 (72) 発明者 バローニ, マルコ
 イタリア、アイー20010 ヴァンザゴ
 、ヴィア ウンベルト アイ エヌ° 9
 (72) 発明者 ブリ, ベルナール
 フランス、エフー34980 サン グリ
 デュ フェスク、リュ デ ケルム、1
 38

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アラルキルテトラヒドロピリジン、それらの製造およびそれらを含む医薬組成物

(57) 【要約】

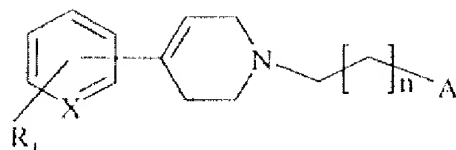
本発明は、式 (I) [式中、XはNまたはCHを表し；R₁ は水素もしくはハロゲン原子またはCF₃基を表し；nは1～5の整数であり；Aは部分的に飽和された2環式または3環式の炭素化合物を表わす] の化合物およびそれらの塩または溶媒和物、それらのN-オキシド、それらを含む医薬組成物、それらの製造方法、ならびにその方法における合成中間体に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) :

【化1】



(I)

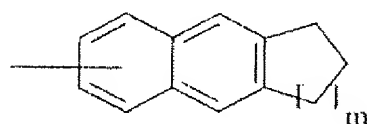
〔式中、

XはNまたはCHを表し；

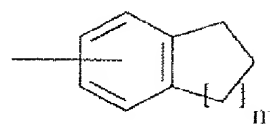
 R_1 は水素もしくはハロゲン原子または CF_3 基を表し； n は1～5の整数であり；

Aは式(a)～(d)；

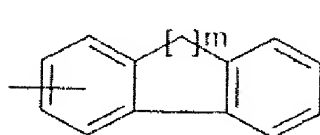
【化2】



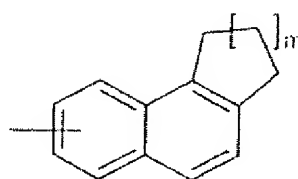
(a)



(b)



(c)



(d)

の基（ここで、 m は1または2である）を表す]

の化合物およびその塩または溶媒和物およびそのN-オキシド。

【請求項2】

 n が1である請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

 R_1 が CF_3 基である請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

XがCHであり、 R_1 がベンゼンの3位にある請求項1～3に記載の化合物。

【請求項5】

XがNであり、ピリジンが2, 6位で置換されている請求項1～3に記載の化合物。

【請求項6】

次の化合物：

1-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ナフタレン-6-イル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、

1-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)エチル]-4-[3-トリフルオロメチルフェニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、

1-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)エチル]-4-[3-トリフルオロメチルフェニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、

1-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ナフタレン-6-イル)エチル]-4-(6-クロロピリド-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、

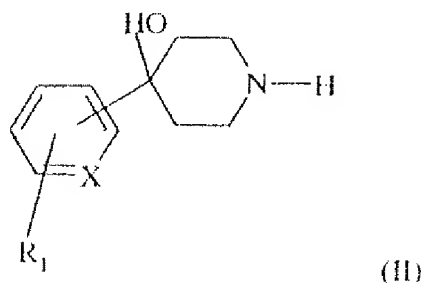
1-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ナフタレン-6-イル)エチル]-4-(6-トリフルオロ

メチルピリド-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、
 1-[3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロピル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-
 1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、
 1-[4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)ブチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,
 2,3,6-テトラヒドロピリジン、
 1-[2-(フルオレン-2-イル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒ
 ドロピリジン、
 1-[2-(9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル
)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、
 1-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ナフタレン-6-イル)エチル]-4-(3-トリフルオ
 ロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、
 1-[2-(フルオレン-3-イル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒ
 ドロピリジン、
 1-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-8-イル)エチル]-4-(3-トリフルオロ
 メチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、
 1-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロフェナントレン-3-イル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチル
 フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、
 1-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロアントラセン-2-イル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチル
 フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、
 から選択される請求項1に記載の化合物、それらの塩および溶解和物、ならびにそれらの
 N-オキサイド。

【請求項7】

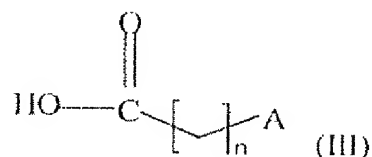
(a) 式 (II) :

【化3】



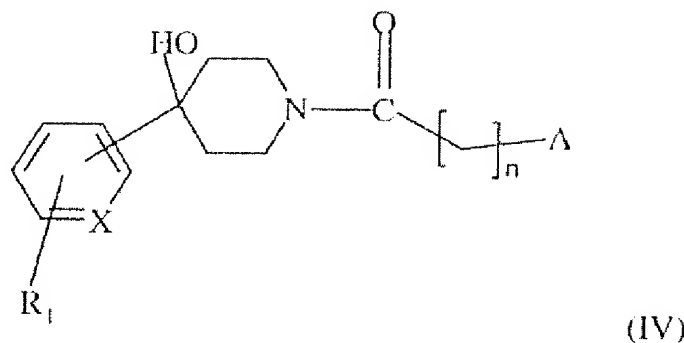
[式中、 R_1 は請求項1で定義された通りである]
 の化合物を、式(III) :

【化4】



[式中、 n および A は請求項1で定義された通りである]
 の酸またはその官能性誘導体の一つと反応させ、
 (b) このようにして得られる式 (IV) :

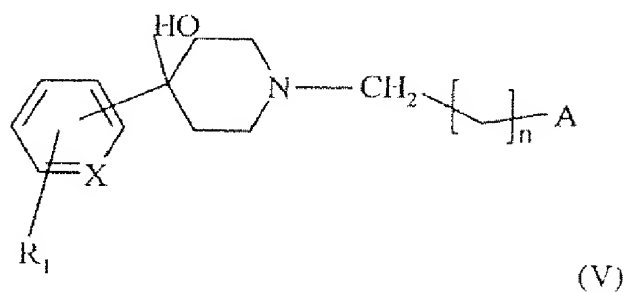
【化5】



の化合物のカルボニル基を還元し、

(c) 式 (V) :

【化6】



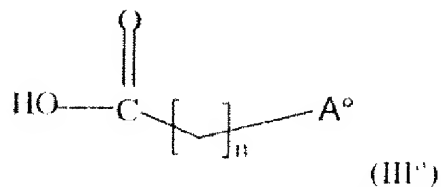
のピペリジノール中間体を脱水し、

(d) このようにして得られる式 (I) の化合物を単離し、任意にその塩もしくは溶媒和物またはそのN-オキサイドの一つに変換することを特徴とする、請求項1の化合物 (I) の製造方法。

【請求項8】

式 (III') :

【化7】



[式中、A° は請求項1で定義される式 (a) 、(c) または (d) の基であり、n は1～5の整数であり、m は1または2である]

の化合物、およびその塩または溶媒和物。

【請求項9】

請求項1～6の一つに記載の、式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくはN-オキサイドの一つを有効成分として含む医薬組成物。

【請求項10】

有効成分を0.001～100mg含むことを特徴とする請求項9に記載の組成物。

【請求項11】

鎮痛剤および／または免疫および炎症性疾患に関連する疾病の治療を目的とする医薬を製造するための、請求項1～6の一つに記載の式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくはN-オキサイドの使用。

【請求項12】

請求項1～6の一つに記載の式 (I) の化合物の一つ、またはその塩、溶媒和物もしくはN

ーオキサイドの一つを含むことを特徴とする医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なアラルキルテトラヒドロピリジン類、それらを含む医薬組成物、それらの製造方法および該方法における合成中間体に関する。

【背景技術】

【0002】

EP0 458 697は、腸運動の調整作用を有するナフチルアラルキルテトラヒドロピリジン誘導体を記載している。

【0003】

ブーリー(Bourrie)ら (Proc. Natl. Acad. Sci. 1999、96 (22) : 12855-12859) は、実験的自己免疫脳脊髄炎(EAE)モデルおよびTNF-アルファ(腫瘍壊死因子)の調整における、SR57746と呼ばれる化合物、(1-(2-ナフト-2-イルエチル)-4-(3-トリフルオロメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン)の活性を記載している。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

部分的に飽和されたアラルキル基で置換されたいくつかのテトラヒドロピリジンが、TNF-アルファの調整に優れた活性を有することがいま見出された。

【0005】

TNF-アルファは、免疫、炎症、細胞増殖、繊維症などのメディエーターとして、最近関心を引き起こしているサイトカインである。このメディエーターは、炎症性滑液膜組織に豊富に存在し、自己免疫の病因において重要な役割を果たしている(Annu. Rep. Med. Chem.、1997、32:241-250)。

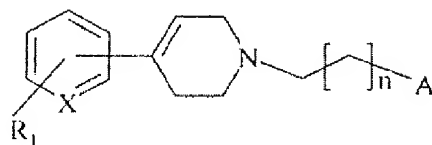
【課題を解決するための手段】

【0006】

かくして、本発明は、その一面によれば、

式(I)：

【化1】



(I)

〔式中、

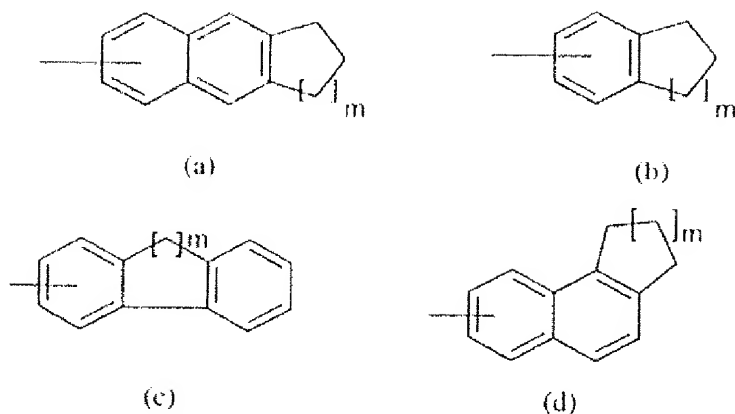
XはNまたはCHを表し；

R₁ は水素もしくはハロゲン原子またはCF₃基を表し；

nは1～5の整数であり；

Aは式(a)～(d)；

【化2】



の基（ここで、 m は1または2である）を表す]

のアラルキルテトラヒドロピロリジン、ならびにそれらの塩または溶媒和物およびそれらのN-オキサイドに関する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0007】

本明細書の記載において、用語「ハロゲン」は、塩素、臭素、ヨウ素、およびフッ素から選択される原子を意味する。

好ましい化合物は n が1であるものである。

その他の好ましい化合物は、 R_1 が CF_3 基であるものである。

その他の好ましい化合物は、 X が CH であり、 R_1 がベンゼンの3位にあるものである。

その他の好ましい化合物は、 X が CH であり、 R_1 が CF_3 基であるものである。

その他の好ましい化合物は、 X が N であり、ピリジンが2、6位で置換されているものである。

【0008】

本発明による式(I)の化合物の塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸二水素塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩などのような、医薬的に許容される無機または有機の酸との付加塩、およびピクリン酸塩、シュウ酸塩のように式(I)の化合物の好適な分離または結晶化を許容する付加塩の両方、あるいは例えばカンファースルホン酸およびマンデル酸または置換マンデル酸のような光学活性な酸との付加塩を含む。

【0009】

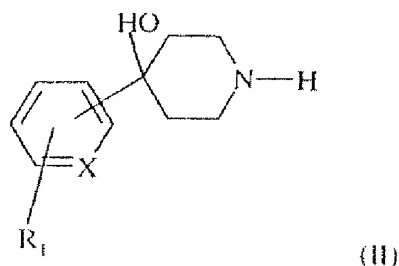
本発明によれば、式(I)の化合物はN-オキサイド誘導体として存在することができ、特にそれらはテトラヒドロピリジン上にN-オキサイド基を有することができる。

【0010】

式(I)の化合物は、次の工程を含む方法により合成することができる。

(a) 式(II)：

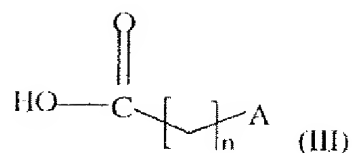
【化3】



【式中、 R_1 は上で定義された通りである】

の化合物を、式(III)：

【化4】



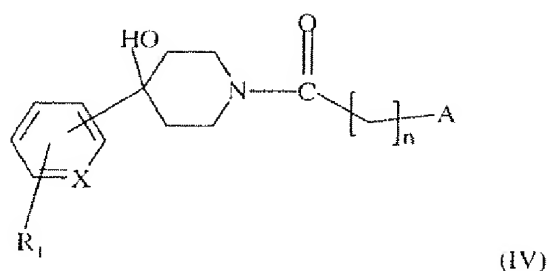
〔式中、nおよびAは上で定義された通りである〕

の酸またはその官能性誘導体の一つと反応させ、

【0011】

(b) このようにして得られる式(IV)：

【化5】

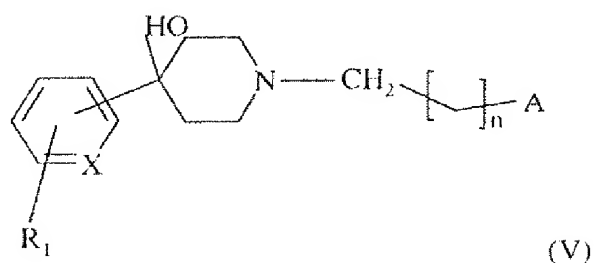


の化合物のカルボニル基を還元し、

【0012】

(c) このようにして得られる式(V)：

【化6】



のピペリジノール中間体を脱水し、

【0013】

(d) このようにして得られる式(I)の化合物を単離し、任意にその塩もしくは溶媒和物またはそのN-オキサイドの一つに変換する。

【0014】

工程(a)の反応は、有機溶媒中、 -10°C ～反応混合物の還流温度の間の温度で好適に行われる。

式(III)の酸の官能性誘導体としてクロライドが用いられる場合のように、発熱反応のときは、この反応を冷温下で行うのが好ましいだろう。

【0015】

式(III)の化合物として、例えばBOP、すなわちトリ(ジメチルアミド)ベンゾトリアゾール-1-イルオキシホスホニウムヘキサフルオロホスフェートで任意に活性化されていてもよい遊離酸、または例えば酸無水物、混合酸無水物、活性エステル、もしくは酸ハライド、好ましくはブロマイドのようなその官能性誘導体のいずれかを用いることができる。

【0016】

活性エステルの中では、p-ニトロフェニルエステルが特に好ましいが、メトキシフェニル

ル、トリチルおよびベンズヒドリルエステルなども適している。

【0017】

反応溶媒としては、メチレンクロライド、ジクロロエタン、1,1,1-トリクロロエタン、クロロホルムなどのようなハロゲン化溶媒が好適に使用されるが、用いられる反応試剤と相溶性のあるその他の有機溶媒、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、またはヘキサンのような炭化水素も用いることができる。

【0018】

この反応は、プロトン受容体、例えば炭酸アルカリ金属、またはトリエチルアミンのような三級アミンの存在下で好適に行われる。

【0019】

工程(b)の還元は、ボランコンプレックス、例えばボラン-ジメチルサルファイド ($[(CH_3)_2S-BH_3]$)、アルミニウムハイドライドまたはリチウムアルミニウムハイドライドコンプレックスのような適当な還元剤により、不活性な有機溶媒中、0℃～反応混合物の還流温度の間の温度で、慣用の技術に従って行うのが好ましい。

【0020】

用語「不活性な有機溶媒」は、反応を妨害しない溶媒を意味するものと理解される。そのような溶媒は、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサンまたは1, 2-ジメトキシエタンのようなエーテル類である。

【0021】

好ましい操作モードによれば、この方法は、出発化合物 (II) に対して過剰に用いられるボラン-ジメチルサルファイドを用い、還流温度で、任意に不活性雰囲気下で行われる。この還元は、通常、数時間後に完了する。

【0022】

工程(c)の脱水は、例えば酢酸/硫酸混合液を用いて、室温～用いられる溶媒の還流温度の間の温度で容易に行われる。

好ましい方法によれば、工程(c)の反応は、容積比3/1の酢酸/硫酸混合液中で、約80～100℃の温度で、1～3時間加熱することにより行われる。

【0023】

所望の化合物は、慣用の技術により、遊離の塩基またはその塩の一つの形態で単離される。遊離の塩基は、アルコール、好ましくはエタノールもしくは2-プロパノール、1, 2-ジメトキシエタンのようなエーテル、酢酸エチル、アセトン、またはヘキサンのような炭化水素のような有機溶媒中での、単なる塩化により、その塩の一つに変換され得る。

【0024】

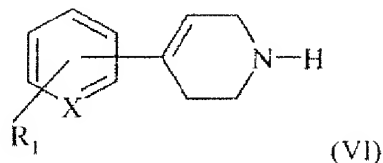
得られる式 (I) の化合物は、任意にそのN-オキサイド誘導体の一つに変換してもよい。

テトラヒドロピリジンの窒素原子上にN-オキサイド基を有する式 (I) の化合物は、式 (I) の対応化合物の酸化により製造され得る。この場合、式 (I) の化合物は、慣用の方法に従って、酸化反応、例えば適当な溶媒中でm-クロロ過安息香酸との反応に付され、当業者に周知の通常の技術により単離される。

【0025】

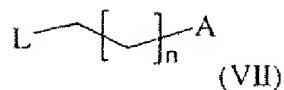
式 (I) の化合物は、式 (VI) :

【化7】



[式中、XおよびR₁は上で定義したとおりである]
のテトラヒドロピリジンを、式 (VII) :

【化8】



〔式中、nおよびAは上で定義したとおりであり、Lは脱離基である〕
 の化合物との縮合反応、このようにして得られる式(Ⅰ)の化合物の単離、およびその塩または溶媒和物の一つへの任意の変換によっても製造することができる。

【0026】

脱離基「L」としては、例えばハロゲン基、または式(VI)の化合物との縮合に適したその他の基を用いることができる。

縮合反応は、例えばメタノールまたはブタノールのようなアルコールのような有機溶媒中で、例えば炭酸アルカリ金属のような塩基の存在下に、室温～選択された溶媒の還流温度の間の温度で、慣用の方法に従って、出発化合物(VI)および(VII)を混合することにより行われる。

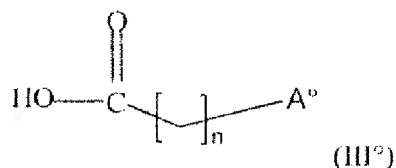
【0027】

式(II)の出発化合物は公知であるか、あるいは公知の化合物と同様の方法で製造され得る。

【0028】

式(III^o)：

【化9】



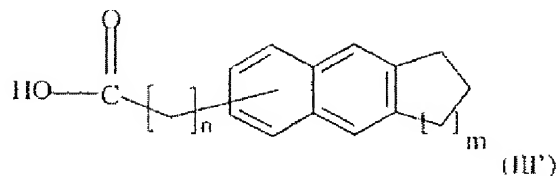
〔式中、A^oは上で定義された式(a)、(c)または(d)の基であり、nは1～5の整数であり、mは1または2である〕

の化合物、およびそれらの塩または溶媒和物は新規な化合物であり、本発明の次の局面を構成する。

【0029】

Aが基(a)であるとき、これらの新規化合物は、式(III')：

【化10】

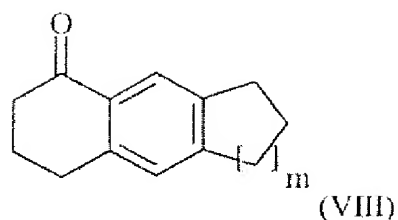


〔式中、nおよびmは上で定義したとおりである〕
 で表わされ、次の工程を含む方法により合成され得る。

【0030】

(i) 次の化合物(VIII)：

【化11】



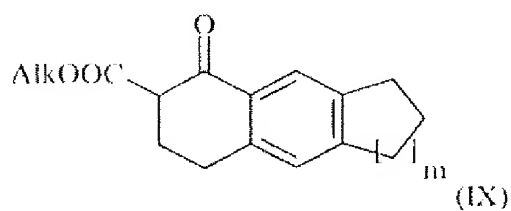
〔式中、 m は1または2である〕

をアルカリ金属ヒドライドのような強塩基の存在下にジアルキルカーボネートと反応させ、

【0031】

(ii) このようにして得られる式(IX)：

【化12】



の化合物を

$\text{Hal}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOAlk}$

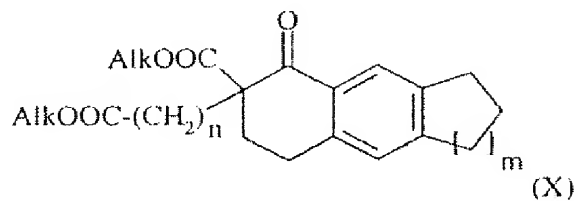
〔式中、 n は上で定義されたとおりであり、 Alk はアルキル基であり、 Hal はハロゲン原子である〕

の誘導体と、アルカリ金属ヒドライドのような強塩基の存在下に反応させ、

【0032】

(iii) このようにして得られる化合物(X)：

【化13】

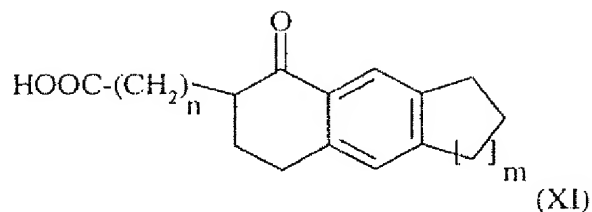


を水酸化ナトリウムのような塩基の存在下に加熱することにより、加水分解および脱炭酸し、

【0033】

(iv) このようにして得られる式(XI)：

【化14】

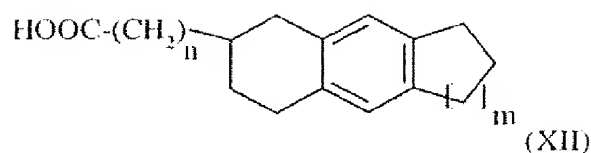


のケトンを還元し、

【0034】

(v) このようにして得られる式(XII)：

【化15】

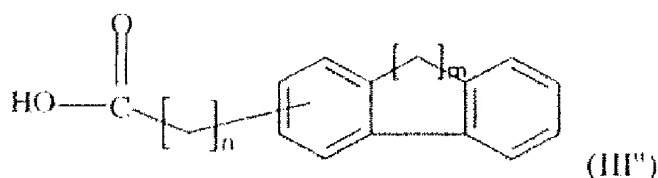


の化合物を、例えばデカリンのような溶媒中、高温下に、Pd/Cで酸化することにより芳香族化し、慣用の方法により単離される(III')の化合物を得、任意にその塩の一つに変換する。

【0035】

Aが基(c)であるとき、これらの新規化合物は、式(III''):

【化16】



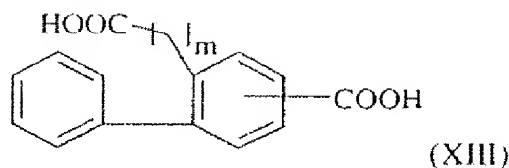
〔式中、nおよびmは上で定義されたとおりである〕
により表わされる。

nが0であるとき、これらの化合物は次の工程を含む方法により合成することができる。

【0036】

(vi)式(XIII):

【化17】

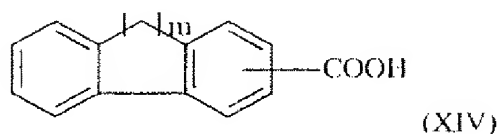


の化合物をポリリン酸(PPA)と反応させ、このようにして得られる9-オキソフルオレン誘導体を還元し、nが0であるときは式(III'')の化合物を得; またnが1であるときは、

【0037】

(vii) このようにして得られるフルオレンカルボン酸(XIV):

【化18】

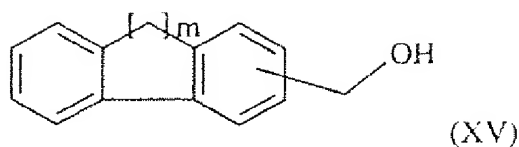


を、例えば塩酸の存在下にメタノールとの反応によりエステル化し、次いでLiAlH₄での還元により還元し、

【0038】

(viii) このようにして得られる式(XV):

【化19】

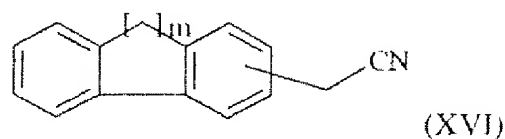


のアルコールを、例えば対応するクロライドの製造およびKCNとの反応によりシアノ誘導体に変換し：

【0039】

(ix)式 (XVI)：

【化20】



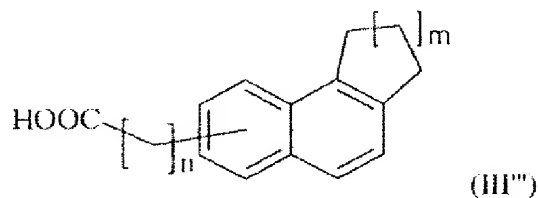
のこのシアノ誘導体を、例えば酸の媒体中で加水分解し、nが1である式(III'')の化合物を得、それを慣用の方法により単離し、任意にその塩の一つに変換する。

nが1より大きい式(III'')の化合物を製造することが望まれる場合は、その他の公知の合成方法を用いてアルキル鎖を延ばしてもよいが、(vii)～(ix)の工程を繰り返すだけで十分である。

【0040】

Aが基(d)であるとき、これらの新規化合物は、式(III''')：

【化21】



[式中、nおよびmは上で定義したとおりである]

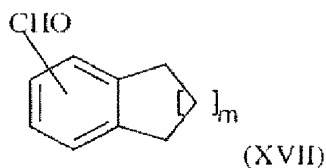
により表される。

nが0または1である式(III''')の化合物は、次の工程を含む方法により合成される：

【0041】

(x)式 (XVII)：

【化22】

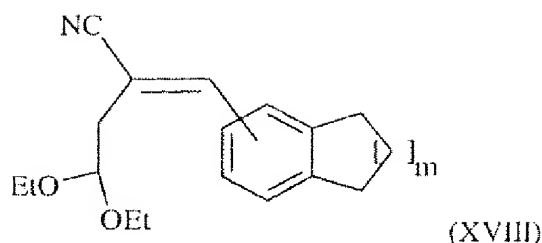


の化合物を、(1-シアノ-3,3-ジエトキシプロピル)ジエチルホスホネートと反応させ；

【0042】

(xi)このようにして得られる式 (XVIII)：

【化23】

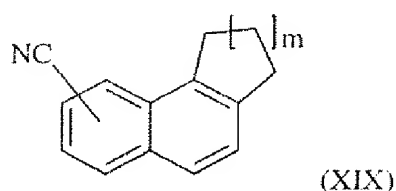


の化合物を、例えば SnCl_4 の存在下に環化し、そして

【0043】

(xii)式 (XIX) :

【化24】

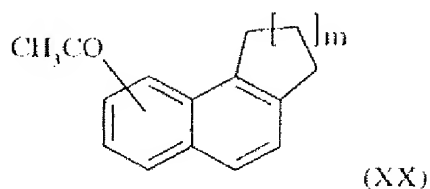


のシアノ誘導体を加水分解して、 n が0である式 (III'') の化合物を得るか、

【0044】

(xiii)あるいは、 n が1であるとき、式 (XIX) の誘導体を、例えば CH_3MgI を用いるグリニヤル反応により、式 (XX) :

【化25】



のケトンに変換し；そして

【0045】

(xiv) そのケトン (XX) を、 n が1である式 (III'') の対応する酸に変換する。

【0046】

n が1より大きい式 (III'') の化合物の製造を所望するならば、工程 (xiv) にて得られる式 (III'') の酸から出発して、上記の(vii)～(ix)の工程を繰り返すか、あるいはアルキル鎖を延ばすためのその他の公知の合成を用いることで十分である。

【0047】

ベーターアルデヒドから出発して工程(xi)の環化を行うとき、式 (XIX) の二つの誘導体を得ることができる。なぜならば、芳香環の形成は、二つの隣接する位置の一つでの環化によって達成できるからである。この場合、このようにして形成される異性体を、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーの手段により分離し、所望の異性体を用いて処理すべきである。

【0048】

上記の反応は、一般に当業者によく知られている。そのような方法の詳細な実施例は、いずれの場合も実験の部で報告されている。

【0049】

本発明の化合物は、 $\text{TNF} - \alpha$ の阻害に関して有利な特性を有している。

これらの特性は、エッシェリヒア・コリからリボポリサッカライド (LPS) によりバルブ/cマウスに生じさせた $\text{TNF} - \alpha$ の合成に対する、分子の効果を測定することを目的とし

た試験を用いて実証された(055:B5, Sigma, St. Louis, Mo)。

【0050】

試験物質を7～8週齢の雌のバルブ/cマウス(Charles River、フランス)5匹のグループに経口投与する。1時間後、LPSを静脈注射する(10(g/マウス)。LPS投与の1.5時間後に、各動物の血液を採取する。サンプルを遠心分離し、血漿を回収し、-80℃で凍結する。市販のキット(R and D、Abingdon、イギリス)を用いてTNF- α を測定する。

【0051】

この試験において、本発明の代表的な化合物は、きわめて低い投与量でも、TNF- α の合成を阻害することにより、極めて活性であることが見出された。

【0052】

この活性およびそれらの低毒性のために、式(I)の化合物およびそれらの塩または溶媒和物は、免疫に関連する病気および炎症性疾患の治療において、あるいは鎮痛薬として用いることができる。

【0053】

特に、式(I)の化合物は、アテローム性動脈硬化症、自己免疫性疾患、神経細胞の髄鞘脱落に起因する疾患(多発性硬化症のような)、喘息、リウマチ性関節炎、心筋線維症、特発性肺線維症、肺嚢胞性線維症、糸球体腎炎、リウマチ性脊椎炎、骨関節症、痛風、骨および軟骨吸収、骨粗鬆症、バジレット病、多発性骨髄腫、ブドウ膜網膜症、敗血症ショック、敗血症、内毒素性ショック、移植片対宿主反応、移植片拒絶反応、成人呼吸窮迫症候群、珪肺症、石綿肺、肺サルコイド症、クローン病、潰瘍性大腸炎、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、播種性紅斑狼瘡、血行動態ショック、虚血性疾患(心筋梗塞、心筋虚血症、冠状血管痙攣、狭心症、心不全、心臓発作)、虚血後返血発作、マラリア、マイコバクテリア感染症、脳膜炎、らい病、ウイルス感染症(HIV、サイトメガロウイルス、ヘルペスウイルス)エイズ関連日和見感染症、結核、乾癬、アトピー性皮膚炎および接触性皮膚炎、糖尿病、悪液質、癌および放射線媒介障害の治療に用いることができる。

【0054】

式(I)の化合物、ならびにその医薬的に許容される塩および溶媒和物は、好ましくは経口投与される。

【0055】

本発明の経口用医薬組成物において、活性成分は、単位投与形態で、上記の症状の治療のために、動物およびヒトに対して、通常の医薬支持体との混合物として、投与され得る。適当な単位投与形態は、例えば、分割可能な錠剤、ゲルカプセル、散剤、顆粒剤、および経口液剤または懸濁液剤を含む。

【0056】

錠剤の形態で固形組成物が製造されるとき、主有効成分は、ゼラチン、澱粉、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、タルク、アラビアゴムなどのような医薬的媒体と混合される。錠剤は、蔗糖またはその他の適当な材料で被覆するか、あるいは持続性または遅効性を有するように、あるいは所定量の有効成分を継続的に放出するように処理することができる。

【0057】

ゲルカプセルの形態の製剤は、有効成分を希釈剤と混合し、得られた混合物をソフトまたはハードゲルカプセルに注入することにより得られる。

【0058】

シロップまたはエリキシルの形態にある製剤は、有効成分を、甘味剤、好ましくは無カロリーの甘味剤、防腐剤としてのメチルパラベンおよびプロピルパラベン、さらに香料および適当な着色剤と共に含むことができる。

【0059】

水一分散性散剤または顆粒剤は、有効成分を、分散剤もしくは湿潤剤、またはポリビニルピロリドンのような懸濁化剤、さらに甘味料または着香料との混合物として含むことがで

きる。

【0060】

有効成分は、任意に一つ以上の支持物または添加剤を用いて、マイクロカプセルの形態に製剤化することもできる。

【0061】

本発明による医薬組成物において、有効成分はシクロデキストリン、またはそのエーテルもしくはエステル中の包接コンプレックスの形態でもあり得る。

【0062】

有効成分の投与量は、常にそうであるように、疾病の進行具合、患者の年齢や体重に依存する。しかしながら、単位投与量は、通常0.001mg ～ 100mg、より良いのは0.01mg ～ 50mg、好ましくは0.1mg ～ 20mg、有利には0.5mg ～ 10mgの有効成分を含む。

【0063】

もう一つの観点によれば、本発明は、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物の一つと、インターフェロンベータ-1bのような免疫抑制剤；副腎皮質ホルモン；プレドニゾンまたはメチルプレドニゾンのようなグルココルチコイド；インターロイキン-1阻害剤から選択される少なくとも一つの化合物とを含む組合せに関する。

【0064】

さらに詳細には、本発明は、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物と、レキニメックス (1,2ジヒドロ-4-ヒドロキシ-N,1-ジメチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキシアニリド)、ミロラン (ボビンミエリンを含むAutoimmune社からの製品)、アンテグレン(Elan/Athena Neurosciences社からのヒトモノクローナル抗体)、および組換え型インターフェロンベータ-1bから選択される少なくとも一つの化合物とを含む組合せに関する。

【0065】

その他の可能な組合せは、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物と、例えばファムプリジン (4-アミノピリジン) のようなカリウム-チャンネルブロッカーとからなるものである。

【0066】

もう一つの観点によれば、本発明は、免疫に関連する疾病、および炎症性疾患の治療、ならびに疼痛の治療、特に脳梗塞、自己免疫性疾患、神経細胞の髄鞘脱落に起因する疾患 (多発性硬化症のような)、喘息、リウマチ性関節炎、心筋線維症、特発性肺線維症、肺嚢胞性線維症、糸球体腎炎、リウマチ性脊椎炎、骨関節症、痛風、骨および軟骨吸収、骨粗鬆症、パジェット病、多発性骨髄腫、ブドウ膜網膜症、敗血症ショック、敗血症、内毒素性ショック、移植片対宿主反応、移植片拒絶反応、成人呼吸窮迫症候群、珪肺症、石綿肺、肺サルコイド症、クローン病、潰瘍性大腸炎、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、播種性紅斑狼瘡、血行動態ショック、虚血性疾患 (心筋梗塞、心筋虚血症、冠状血管痙攣、狭心症、心不全、心臓発作)、虚血後返血発作、マラリア、マイコバクテリア感染症、脳膜炎、らい病、ウイルス感染症 (HIV、サイトメガロウイルス、ヘルペスウイルス) エイズ関連日和見感染症、結核、乾癬、アトピー性皮膚炎および接触性皮膚炎、糖尿病、悪液質、癌および放射線媒介性障害の治療方法に関するものであり、式(I)の化合物または医薬的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を単独で、またはその他の有効成分と組み合わせて投与することを含む。

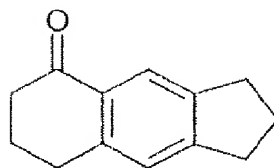
【0067】

以下の実施例は本発明を説明するものである。

製造例1

1,2,3,6,7,8-ヘキサヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ナフタレン-5-オン

【化26】



ジクロロメタン／ニトロメタン=8/1 混液 188ml中の無水 AlCl_3 6.1 g (0.457mol)の懸濁液を0~5℃に冷却し、これにインダン22.15gおよび無水コハク酸22.5g (0.225mol)を少しずつ加える。0℃で1時間後、媒体を氷水混合液中に注ぎ、37%の塩酸を澄明な溶液が得られるまで加える。媒体を酢酸エチルで抽出し、水洗し、有機相を乾燥し、溶媒を減圧下に蒸発させる。ジオキサン500 mlに溶解する白色固形物を得る。これにエタノール 50 ml中の98%濃硫酸4.6 mlおよび10%Pd/C (3.6 g) を加える。水素雰囲気下で5時間後、触媒を濾去し、溶媒を留去し、残渣を水中に採取し、媒体を酢酸エチルで抽出する。得られた生成物をメタノール20 mlに溶解し、これに1N水酸化ナトリウム水溶液8 mlを加え、媒体を2時間室温で攪拌する。

【0068】

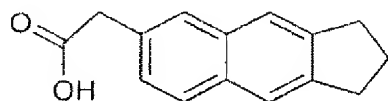
溶媒を留去し、水を加え、媒体を酸性のpHにし、それを抽出し、白色の固体を単離する。この生成物38.7gを、窒素雰囲気下で無水塩化メチレン1000 mlに溶解する；媒体を0℃に冷却し、これに PCl_3 47g (0.225mol)を注意深く加え、媒体を0℃で2時間攪拌し、これに SnCl_4 121.8g (0.467mol)を徐々に加え、10分後、媒体を室温に戻す。室温で2時間後、媒体を氷水中に注ぎ、塩化メチレンで抽出し、油を分離した後、シクロヘキサン／酢酸エチル=8/2混液で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製する。表題の化合物6.0gを得る。

【0069】

製造例2

2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ナフタレン-6-イル酢酸

【化27】



窒素気流下で本工程を行ない、80%水素化ナトリウム3 g (0.075mol)をテトラヒドロフラン845mlに混合し、これにテトラヒドロフラン45 mlに溶解した製造例1の生成物0.7g (0.0375mol)を加える。還流下で1時間後、テトラヒドロフラン45 ml中のジエチルカーボネート9ml (0.075mol)を加え、媒体を還流下で5時間攪拌し続ける。この混合物を冷却し、これに塩化アンモニウム飽和水溶液および水を加えて完全に溶解させ、媒体を酢酸エチルで抽出する。

【0070】

媒体を水洗し、有機相を乾燥し、溶媒を減圧下に留去する。得られた油状物をテトラヒドロフラン60mlに溶解し、この溶液を窒素雰囲気下に室温でテトラヒドロフラン30ml中の80%水素化ナトリウム(1.6g; 0.41mol)の懸濁液に加える。媒体を30分間攪拌し、これにブロモ酢酸エチル8.8ml (0.08 mol)を加え、媒体を室温で5時間攪拌する。塩化アンモニウムを加え、媒体を塩化メチレンで抽出する。媒体を水洗し、有機相を乾燥し、減圧下で溶媒を留去する。かくして得られた油状物を0.5N 水酸化ナトリウムの水-アルコール溶液 (EtOH/ H_2O 比= 2/1) 600mlに溶解する。

【0071】

生成物がそのナトリウム塩に完全に変換するまで、媒体を約40℃で加熱する(酢酸エチル／ヘキサン=3/7の混液で溶出する薄層クロマトグラフィ試験において塩基での生成物の形成)。約8時間後、溶媒の半分を減圧下に留去し、媒体を1N 塩酸15mlで酸性にし、50℃で約45分間加熱する。媒体を酢酸エチルで抽出し、有機相を乾燥し、溶媒を減圧下に留去する。得られた生成物を酢酸60mlおよび98%硫酸4.5mlに溶解し、酢酸9ml中に希釈し、こ

れに10%Pd/C (1 g) を加える ; 次いで、媒体を8時間水素化する。

【 0072 】

溶媒の半分を留去し、触媒を濾去し、水を加え、媒体を酢酸エチルで抽出し、有機相を乾燥し、溶媒を留去する。かくして得られた生成物をメタノール100 mlに溶解し、これにパラトルエンスルホン酸200 mgを加え、媒体を還流下で4時間加熱する。溶媒を一部留去し、これに5%炭酸水素ナトリウム水溶液50 mlを加え、媒体をジエチルエーテルで抽出し、媒体を水および食塩水で洗浄する。

【 0073 】

有機相を乾燥し、溶媒を減圧下に留去する。かくして得られた生成物をデカリン (20 ml) に溶解し、これに10%Pd/C (1.4 g) を加え、媒体を200°Cで48時間加熱する。触媒を濾去し、溶媒を留去し、粗反応生成物をシクロヘキサン/酢酸エチル = 9/1 混液で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製する。

【 0074 】

かくして得られた生成物750 mgをエタノール30 mlに溶解し、これに1N NaOH 20 mlを加え、媒体を50°Cで4時間加熱する。エタノールを留去し、媒体を1N HClで酸性にする。白色の固体を得る。m.p. 185-188°C。

【 0075 】

製造例3

5-(2-ブロモエチル) インダン

塩化メチレン33 ml中のインダン2 ml (0.016mol) およびブロモアセチルブロマイド1.6 ml (0.019mol) を0°Cで混合する。AlCl₃ 2.27g (0.017mol) を徐々に加え、媒体を室温に戻し、2時間攪拌する。

【 0076 】

混合物を氷水中に注ぎ、塩化メチレンで抽出する。有機相を乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に留去する。粗反応生成物をヘキサンから結晶化させる。白色の固体をアシル化生成物に対応して分離する (m.p. 57.8-58.1°C) 。

【 0077 】

この物質1.67g (7mmol) をトリエチルシラン3.9mlおよびトリフルオロ酢酸3.9 mlに溶解し、媒体を80°Cで2時間加熱する。媒体を氷/NaOH混合物中に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。表題の化合物を得る。

【 0078 】

製造例4

2-(2-ブロモエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン

インダンの代わりにテトラリンを用いて、製造例3に記載の方法を行うことにより、表題の化合物を得る。

【 0079 】

製造例5

5-(3-ブロモプロピル) インダン

ブロモアセチルブロマイドの代わりにブロモプロピオニルブロマイドを用いて、製造例3に記載の方法を行うことにより、表題の化合物を得る。

【 0080 】

製造例6

5-(3-ブロモブチル) インダン

ブロモアセチルブロマイドの代わりにブロモブタノイルブロマイドを用いて、製造例3に記載の方法を行うことにより、表題の化合物を得る。

【 0081 】

製造例7

2-(2-ブロモエチル) フルオレン

インダンの代わりにフルオリンを用いて、製造例3に記載の方法を行うことにより、表題の化合物を得る。

【 0 0 8 2 】

製造例 8

2-(2-ブロモエチル)-9, 10-ジヒドロフェナントレン

インダンの代わりに9, 10-ジヒドロフェナントレンを用いて、製造例3に記載の方法を行うことにより、表題の化合物を得る。

【 0 0 8 3 】

製造例 9

3-フルオレニル酢酸

9a) 9-オキソフルオレン-3-イルカルボン酸

2,5-ビフェニルジカルボン酸0.45g (0.00186mol)およびポリリン酸 (PPA) 13.9gの混合物を200℃に加熱する。1時間後、媒体を100℃に冷却し、これに全量が約100 mlになるまで氷を加える。媒体を濾過し、水90 ml中のNaOH 0.5gの溶液を析出物に加え、媒体を60℃で1時間攪拌する。媒体を塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出する。有機相を乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に留去する。表題の物質0.31 gを淡褐色の固体の形態で得る。

【 0 0 8 4 】

9b) フルオレン-3-イルカルボン酸

前工程の物質0.27g (0.0012mol)をエチレングリコール2.5 mlに溶解し、これにNaOH 0.1gおよび98%ヒドラジン (d=1.03) 0.25 mlを加える。媒体を還流下で1.5時間加熱し、室温に戻し、水70 mlを加え、媒体を塩酸でpH=6に酸性化する。媒体を酢酸エチルで抽出し、有機相を乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に留去する。かくして表題の物質0.4 gを黄色固体の形態で得る。

【 0 0 8 5 】

9c) フルオレン-3-イルカルボン酸のメチルエステル

前工程の生成物のエステルを塩酸中のメタノールを用いて製造する。溶液を塩基性pHにし、酢酸エチルで抽出し、かくして表題の物質を油の形態で得る。

【 0 0 8 6 】

9d) 3-ヒドロキシメチルフルオレン

無水エチルエーテル7ml中のLiAlH₄ 0.68gの混合物を窒素気流下で0℃に冷却し、これに無水エチルエーテル27ml中の前工程での生成物3.4g (0.0152)の溶液を滴下し、媒体を一夜攪拌する。次いで、水/氷混合物を加え、媒体を酢酸エチルで抽出し、有機相を乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に留去する。かくして粗生成物3gを得、これをシクロヘキサン/酢酸エチル7/3混液で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製する。かくして表題の物質1.33gを白色固体の形態で得る。

【 0 0 8 7 】

9e) 3-クロロメチルフルオレン

塩化メチレン0.5ml中の前工程での生成物35mg (0.178mmol)の溶液を0℃に冷却し、これに塩化チオニル0.13 ml (1.178mmol)を滴下する。混合物を室温で3時間攪拌し、これに水と炭酸水素ナトリウムの混合物を加えてpH8にする。媒体を塩化メチレンで抽出し、有機相を乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に留去する。かくして表題の物質20 mgを黄色油状物として得る。

【 0 0 8 8 】

9f) 3-シアノメチルフルオレン

前工程の生成物1.3g (0.00605g)をDMSO 32 mlに溶解し、これにKCN 0.44g (0.00666mol)を加える。媒体を80℃で3時間加熱し、これに水/氷混合物を加え、媒体を酢酸エチルで抽出する。有機相を乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に留去する。粗生成物をシクロヘキサン/酢酸エチル 8/2 混液で溶出するフラッシュクロマトグラフィで精製する。かくして表題の物質250 mgを得る。

【 0 0 8 9 】

9g) 3-フルオレニル酢酸

前工程のシアノ誘導体を還流下で加熱しながら、6 N塩酸で加水分解する。水/氷混合物を

加え、媒体を酢酸エチルで抽出する。有機相を乾燥し、汙過し、溶媒を減圧下に留去する。かくして表題の物質0.22gを固体の形態で得る。m.p.: 166-168 °C

【0090】

製造例10

2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-8-イル酢酸

10a) 4,4-ジエトキシ-2-インデン-4-イルメチレンブチロニトリル

無水THF20ml中の60%NaH 0.23g (0.0092mol)を窒素気流下で0°Cに冷却し、これにTHF16ml中の(1-シアノ-3,3-ジエトキシプロピル)ホスホン酸のジエチルエステル2.26g (0.0085mol)の溶液を加える。30分後、混合物は澄明になり、次いでこれにTHF 16 ml中の2,3-ジヒドロ-1H-インデン-8-イルベンズアルデヒド1.1g (0.0075mol)の溶液を滴下する。媒体を0°Cで一時間攪拌し、次いで水/氷混合物を加える。媒体を塩化メチレンで抽出し、有機相をNaOH/水の溶液で洗浄し、有機相を乾燥し、汉過し、溶媒を減圧下に留去する。かくして粗生成物2.49gをオレンジ色の油状物として得る。これをシクロヘキサン/酢酸エチル95/5混液で抽出するフラッシュクロマトグラフィで精製する。かくして、表題の物質を得る。

10b) 8-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン

【0091】

塩化メチレン14 ml中の前工程での生成物 0.56g (0.0021mol)の混合物を0°Cに冷却し、これにSnCl₄ (d = 2.226) 152ml (0.0013mol)を滴下する。媒体を室温で4時間攪拌し、これに10%炭酸水素ナトリウムを加え、媒体を塩化メチレンで抽出する。有機相を乾燥し、汉過し、溶媒を減圧下に留去する。かくして表題の物質0.43 gを黄色固体の形態で得る。

10c) 8-メチルカルボニル-2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン

【0092】

前工程の生成物0.5g (0.0025mol)を無水トルエン20 ml中に溶解し、これに窒素気流下で3 M メチルマグネシウムヨウグaid 1.6ml (0.005mol)を滴下する。媒体を室温で一夜攪拌し、次いでこれに水および塩酸を加える。媒体を15分間攪拌し、5 M NaOH溶液で塩基性pHにし、酢酸エチルで抽出する。有機相を水洗し、乾燥し、汉過し、溶媒を減圧下に留去する。かくして粗生成物0.69 gを得る。これをヘキサン/ジエチルエーテル95/5混液で溶出するフラッシュクロマトグラフィにより精製する。かくして表題の物質0.35 gを得る。

【0093】

10d) 8-(モルホリノチオカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン

前工程の生成物 0.35g (0.0016mol)をモルホリン(d = 0.999) 0.35ml (0.0016mmol)中に溶解し、これに硫黄0.54g (0.0020)およびパラトルエンスルホン酸(PTSA)の結晶を加える。媒体を還流下で6時間加熱し、次いでメタノールを加える。媒体を室温で一夜攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、かくして粗生成物2.5 gを得る。これをシクロヘキサン/酢酸エチル9/1で溶出するフラッシュクロマトグラフィで精製する。かくして表題の物質0.16 gを得る。

【0094】

10e) 2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-8-イル酢酸

前工程の生成物 0.16g (0.0005mol)を1:1のメタノール/水の溶液7.6ml中に溶解し、これに固形のNaH 0.02gを加える。媒体を還流下で6時間加熱し、次いで溶媒を減圧下に除去し、残留物を水と酢酸エチルの混液中に採取し、有機相を除去し、水相を酸性にし、塩化メチレンで抽出する。有機相を乾燥し、汉過し、溶媒を減圧下に留去する。かくして、表題の物質20mgを得る。

【0095】

製造例11

5,6,7,8-テトラヒドロフェナントレン-3-イル酢酸

2,3-ジヒドロ-1H-インデン-7-イルベンズアルデヒドの代わりに5,6,7,8-テトラヒドロフェナントレン-1-イルベンズアルデヒドを用いて、製造例10に記載の手順に従って、表題の物質を得る。

【 0 0 9 6 】

製造例 1 2

5,6,7,8-テトラヒドロアントレン-2-イル酢酸

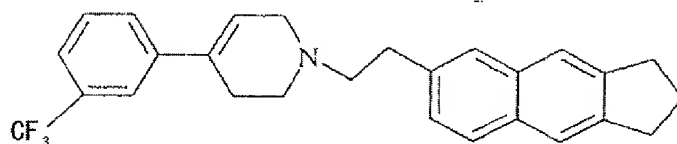
2,3-ジヒドロ-1H-インデン-7-イルベンズアルデヒドの代わりに5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イルベンズアルデヒドを用いて、製造例 1 0 に記載の手順に従い、表題の物質を得る。

【 0 0 9 7 】

実施例 1

1-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ナフタレン-6-イル)エチル]-4-[3-トリフルオロメチルフェニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンおよびその塩酸塩

【化 2 8】



1a) 1-[4-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-ピペリジニル]-2-(2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ナフタレン-6-イル)-1-エタノン

製造例 2 の生成物 400mg (1.76 mmol) を窒素雰囲気下で無水塩化メチレン 10ml 中に溶解し、これに 4-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン 430mg (1.76mmol)、BOP 0.79g (1.76mmol) および トリエチルアミン 0.73ml を加え、媒体を室温で 3 時間攪拌する。酢酸エチル 40 ml を加え、媒体を 1N 塩酸溶液、次いで 1N 水酸化ナトリウム溶液、次いで水で洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去する。表題の化合物を油の形態で得る。

【 0 0 9 8 】

1b) 1-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ナフタレン-6-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン

実施例 1a で得られた生成物を無水 THF 7 ml 中に溶解し、媒体を還流下で加熱し、これにボラン-ジメチルサルファイドを加え、媒体を還流下で 4 時間加熱する。媒体を 0~5℃ に冷却し、これにメタノール 7 ml を注意深く加える。5 分後、媒体を還流下で 30 分間加熱し、溶媒を留去し、残留物を水/アンモニア=1/1 の混液中に採取し、媒体を酢酸エチルで抽出し、2 層を分離し、有機相を水洗する。媒体を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去する。粗結晶生成物を 2-プロピルエーテル中で精製する。表題の物質 0.37g を得る。

m.p. 154-156° C

【 0 0 9 9 】

1c) 1-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ナフタレン-6-イル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンおよびその塩酸塩

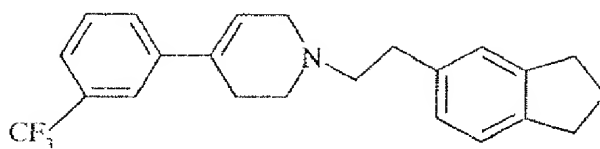
前工程の生成物 350mg (0.8 mmol) を酢酸 10 ml 中に溶解し、これに 96% 硫酸 1 ml を加え、この媒体を 80℃ で 2 時間加熱する。媒体を冷却し、これに濃 NH₄OH を加え、媒体を酢酸エチルで抽出する。媒体を水洗し、乾燥し、減圧下に蒸発させる。表題の化合物を得る。塩酸で飽和した 2-プロパノール溶液を用いて塩酸塩を製造する。m.p. (塩酸塩) 264-266° C.

【 0 1 0 0 】

実施例 2

1-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)エチル]-4-[3-トリフルオロメチルフェニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンおよびその塩酸塩

【化 2 9】



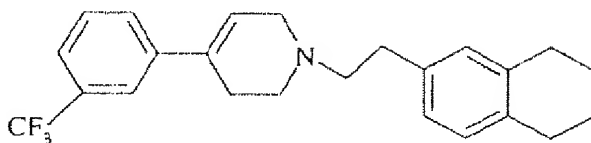
製造例3で得られた生成物をブタノール17 ml中に溶解する。これに4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン0.84g (3.2mmol) および炭酸カリウム0.9g (6.5mmol)を加え、媒体を還流下で5時間加熱する。溶媒を留去し、残留物を水洗する。これを塩化メチレンで抽出し、有機相を乾燥し、溶媒を減圧下に留去する。残留物をシクロヘキサン/酢酸エチル=8/2混液で溶出するシリカゲルカラムで精製する。表題の化合物を得る。塩酸で飽和した2-プロパノールを用いて塩酸塩を製造する。m.p. (塩酸塩) 252-255° C

【0101】

実施例3

1-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)エチル]-4-[3-トリフルオロメチルフェニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンおよびその塩酸塩

【化30】



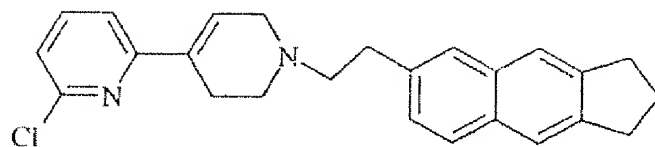
製造例3の生成物の代わりに製造例4の生成物を用いて、実施例2に記載の方法を行うことにより、表題の化合物を得る。m.p. (塩酸塩): 263-267° C.

【0102】

実施例4

1-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ナフタレン-6-イル)エチル]-4-(6-クロロピリド-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンおよびその塩酸塩

【化31】



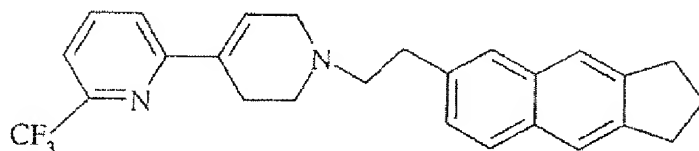
4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンの代わりに4-(6-クロロピリド-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンを用いて、実施例1に記載の方法を行うことにより、表題の化合物を得る。m.p. (塩酸塩): 254-258° C.

【0103】

実施例5

1-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ナフタレン-6-イル)エチル]-4-(6-トリフルオロメチルピリド-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンおよびその塩酸塩

【化32】



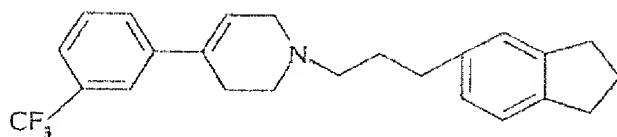
4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンの代わりに4-(6-トリフルオロメチルピリド-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンを用いて、実施例1に記載の方法を行うことにより、表題の化合物を得る。m.p. (塩酸塩): 264 - 267° C.

【0104】

実施例6

1-[3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロピル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-
1,2,3,6-テトラヒドロピリジンおよびその塩酸塩

【化33】



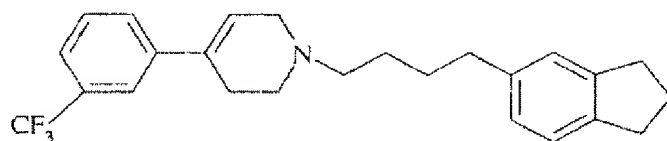
製造例3の生成物の代わりに製造例5の生成物を用いて、実施例2に記載の方法を行うことにより、表題の化合物を得る。m.p. (塩酸塩): 192 - 195° C。

【0105】

実施例7

1-[4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)ブチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,
2,3,6-テトラヒドロピリジンおよびその塩酸塩

【化34】



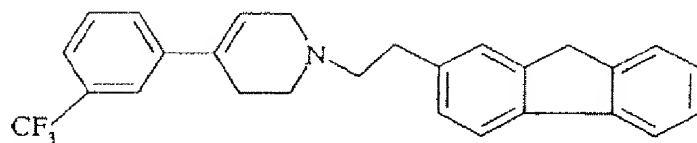
製造例3の生成物の代わりに製造例6の生成物を用いて、実施例2に記載の方法を行うことにより、表題の化合物を得る。m.p. (塩酸塩): 198-200° C。

【0106】

実施例8

1-[2-(フロオレン-2-イル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒ
ドロピリジンおよびその塩酸塩

【化35】



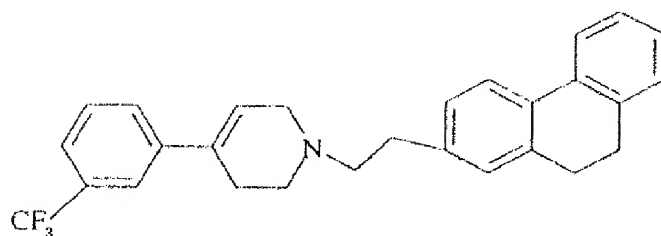
製造例3の生成物の代わりに製造例7の生成物を用いて、実施例2に記載の方法を行うことにより、表題の化合物を得る。m.p. (塩酸塩): 285-287° C。

【0107】

実施例9

1-[2-(9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-
1,2,3,6-テトラヒドロピリジンおよびその塩酸塩

【化36】



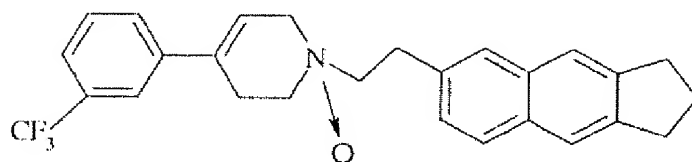
製造例3の生成物の代わりに製造例8の生成物を用いて、実施例2に記載の方法を行うことにより、表題の化合物を得る。M.p. (塩酸塩) 256-258°C。

【 0 1 0 8 】

実施例 1 0

1-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ナフタレン-6-イル)エチル]-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン 1-オキサイド

【化37】



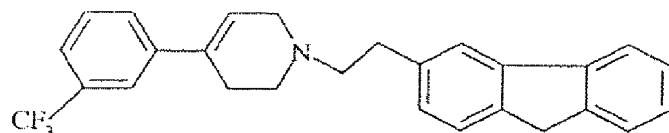
m-クロロ過安息香酸0.27gを、塩化メチレン40 ml中の1-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ナフタレン-6-イル)エチル]-4-(6-トリフルオロメチルピリド-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン0.47g (1.1mmol)の溶液に、0～5℃で加える。媒体を0～5℃で2時間続けて攪拌し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、2層を分離する。有機相を乾燥し、汙過し、減圧下に蒸留する。媒体をメタノール／酢酸エチル=1/1混液で溶出するクロマトグラフィで精製して、表題の物質を得る。m.p.: 116～117° C

【 0 1 0 9 】

実施例 1 1

1-[2-(フルオレン-3-イル)エチル]-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンおよびその塩酸塩

【化38】



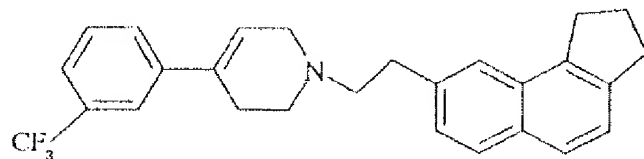
製造例2の生成物の代わりに製造例9の生成物を用いて、実施例1に記載の方法を行うことにより、表題の化合物を得る。m.p. (塩酸塩): 238～240° C。

【 0 1 1 0 】

実施例 1 2

1-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタレン-8-イル)エチル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンおよびその塩酸塩

【化39】



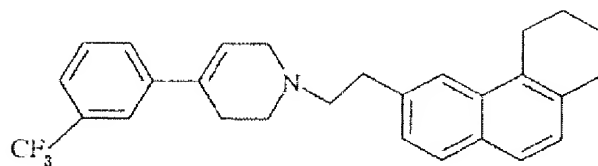
製造例2の生成物の代わりに製造例10の生成物を用いて、実施例1に記載の方法を行うことにより、表題の化合物を得る。m.p. (塩酸塩): 212 - 213° C。

【 0 1 1 1 】

実施例 1 3

1-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロフェナントレン-3-イル)エチル]-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンおよびその塩酸塩

【化40】



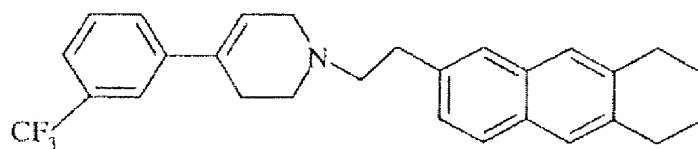
製造例 2 の生成物の代わりに製造例 1 1 の生成物を用いて、実施例 1 に記載の工程を行うことにより、表題の化合物を得る。m.p. (塩酸塩): 222 - 224° C。

【 0 1 1 2 】

実施例 1 4

1-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロアントラセン-2-イル)エチル]-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル))-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンおよびその塩酸塩

【化 4 1】



製造例 2 の生成物の代わりに製造例 1 2 の生成物を用いて、実施例 1 に記載の方法を行うことにより、表題の化合物を得る。m.p. (塩酸塩): 252 - 253° C。

【国際公開パンフレット】

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
24 avril 2003 (24.04.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/033466 AI(51) Classification internationale des brevets :
C07D 211/70, A61K 31/414, A61P 29/00(74) Mandataire : VARADY, Peter, Sanofi-Synthelabo, 174,
avenue de France, F-75013 Paris (FR).(11) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/03508(84) États désignés (national) : AG, AG, AI, AM, AI, AI, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GR, GU, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, ME, MK, MN, MW, MX,
MY, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(22) Date de dépôt international :
14 octobre 2002 (14.10.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01/13469 18 octobre 2001 (18.10.2001) FR(71) Déposant (pour tous les États désignés sous (51)) :
SANOFI-SYNTHELABO (FR/FR) : 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(73) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BARONI,
Mauro (IT/IT); Via Linciano 1179, I-20100 Vercelli (IT);
BOURRIE, Bernard (FR/FR); 138, rue des Ventes,
F-34080 Saint Gely du Foss (FR); CARDAMONE,
Rosanna (IT/IT); Via si Roccolo, 5C, I-22100 Como (IT);
CASELLAS, Pierre (FR/FR); 10, rue Carl-ven-Lindé,
F-34000 Montpellier (FR).

Publiée :

--- avec rapport de recherche internationale
avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications. sera republiée si des modifications sont
reçuesEn ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant en début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.(54) Title: ARALKYL-TETRAHYDRO-PYRIDINES, THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS
CONTAINING SAME(54) Titre : ARALKYL-TETRAHYDRO-PYRIDINES, LEUR PRÉPARATION ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES
LES CONTENANT(57) Abstract: The invention concerns compounds of formula (I), wherein: X represents N or CH; R₁ represents a hydrogen or
halogen atom; of a C₁ group; n is an integer from 1 to 5; A represents a partly saturated bicyclic or tricyclic carbon compound,
as well as their salts or solvates, their N-oxides, pharmaceutical compositions containing them, a method for preparing them and
synthesis intermediates in said method.(57) Abrégé : La présente invention concerne des composés de formule (I), dans laquelle X représente N ou CH; R₁ représente un
atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C₁; n est un entier de 1 à 5; A représente un bi- ou tri-cyclo carboné partiel-
lement saturé, ainsi que leurs sels ou solvates, leurs N-oxides, les compositions pharmaceutiques les contenant, un procédé pour leur
préparation et des intermédiaires de synthèse dans ce procédé.

WO 03/033466 AI

WO 03/033466

PCT/FR02/03808

"Aralkyl-tétrahydro-pyridines, leur préparation et compositions pharmaceutiques les contenant"

La présente invention concerne de nouvelles aralkyl-tétrahydro-pyridines, les compositions pharmaceutiques les contenant, un procédé pour leur

préparation et des intermédiaires de synthèse dans ce procédé.

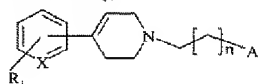
EP 0 458 697 décrit des dérivés de la naphthylalkyl-tétrahydro-pyridine ayant une activité modulatrice de la motricité intestinale.

Bourrié et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. 1999, 96(22):12855-12859) ont décrit l'activité d'un composé dénommé SR 57746 (1-(2-naphth-2-yléthyl)-4-(3-trifluorométhyl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine) dans un modèle d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE) et dans la modulation du TNF-alpha (de l'anglais Tumor Necrosis Factor).

Il a été maintenant trouvé que certaines tétrahydro-pyridines, substituées par un radical aralkyle partiellement saturé, possèdent une puissante activité vis-à-vis de la modulation du TNF-alpha.

Le TNF-alpha est une cytokine qui a récemment suscité de l'intérêt en tant que médiateur de l'immunité, de l'inflammation, de la prolifération cellulaire, de la fibrose etc. Ce médiateur est copieusement présent dans le tissu synovial enflammé et exerce un rôle important dans la pathogenèse de l'auto-immunité (Annu. Rep. Med. Chem., 1997, 32:241-250).

Ainsi, la présente invention concerne, selon un de ses aspects, des aralkyl-tétrahydro-pyridines de formule (I):



(I)

dans laquelle

X représente N ou CH;

R₁ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe CF₃;

n est un entier de 1 à 5 ;

A représente un groupe de formule de (a) à (d):

WO 03/033466

PCT/FR02/03508

2

5

10

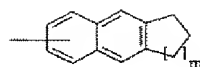
15

20

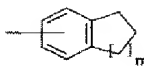
25

30

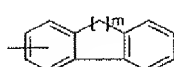
35



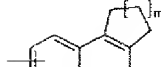
(a)



(b)



(c)



(d)

dans lesquelles m est 1 ou 2 ;

ainsi que leurs sels ou solvates et leurs N-oxydes.

Dans la présente description, le terme "halogène" désigne un atome choisi parmi le chlore, le brome, le iode et le fluor.

Des composés préférés sont ceux où n est 1.

D'autres composés préférés sont ceux où R_1 est un groupe CF_3 .

D'autres composés préférés sont ceux où X est CH et R_1 est dans la position 3 du benzène.

D'autres composés préférés sont ceux où X est CH et R_1 est un groupe CF_3 .

D'autres composés préférés sont ceux où X est N et la pyridine est substituée dans les positions 2,6.

Les sels des composés de formule (I) selon la présente invention comprennent aussi bien les sels d'addition avec des acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le citrate, le maléate, le tartrate, le fumarate, le gluconate, le méthanesulfonate, le 2-naphtalènesulfonate, etc., que les sels d'addition qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I), tels que le picrate, l'oxalate ou les sels d'addition avec des acides optiquement actifs, par exemple les acides camphosulfoniques et les acides mandéliques ou mandéliques substitués.

Selon la présente invention, les composés de formule (I) peuvent exister comme dérivés N-oxydes, notamment ils peuvent porter un groupe N-oxyde sur la tétrahydro-pyridine.

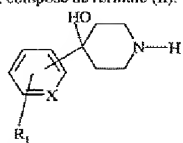
WO 03/033466

PCT/FR02/03508

3

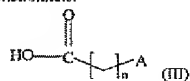
Les composés de formule (I) peuvent être synthétisés par un procédé qui prévoit

(a) de faire réagir le composé de formule (II):



(II)

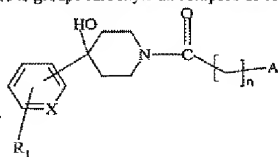
dans laquelle R_1 est défini comme précédemment, avec l'acide de formule (III) ou un de ses dérivés fonctionnels:



(III)

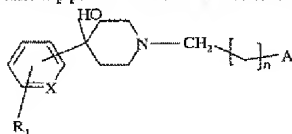
dans laquelle n et A sont tels que définis ci-dessus,

(b) de réduire le groupe carbonyle du composé de formule (IV) ainsi obtenu:



(IV)

(c) de déshydrater le pipéridinol intermédiaire de formule (V) ainsi obtenu



(V)

(d) d'isoler le composé de formule (I) ainsi obtenu et, éventuellement le transformer en l'un de ses sels ou solvates ou dans ses dérivés N-oxyde.

WO 03/033466

PCT/FR02/03508

4

La réaction de l'étape (a) peut être convenablement conduite dans un solvant organique à une température comprise entre -10°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

Il peut être préférable de réaliser la réaction à froid lorsqu'elle est exothermique, comme dans le cas où on utilise le chlorure en tant que dérivé fonctionnel de l'acide de formule (III).

Comme composé de formule (III), on peut utiliser soit l'acide libre, éventuellement activé (par exemple avec le BOP, à savoir le tri(diméthylamino)benzotriazol-1-yloxyphosphonium hexafluorophosphate), soit l'un de ses dérivés fonctionnels tel que, par exemple, un anhydride, un anhydride mixte, un ester actif ou un halogénure d'acide, le bromure de préférence. Parmi les esters actifs, l'ester de p-nitrophényle est particulièrement préféré, mais les esters de méthoxyphényle, de trityle, de benzhydryle et similaires sont également convenables.

Comme solvant de réaction, on utilise de préférence un solvant halogéné tel que le chlorure de méthylène, le dichloroéthane, le 1,1,1-trichloroéthane, le chloroforme et similaires, mais aussi d'autres solvants organiques compatibles avec les réactifs employés, par exemple le dioxane, le tétrahydrofurane ou un hydrocarbure tel que l'hexane, peuvent être également employés.

La réaction peut être convenablement conduite en présence d'un accepteur de protons, par exemple d'un carbonate alcalin ou d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine.

La réduction de l'étape (b) peut être convenablement réalisée par des agents de réduction appropriés tels que les complexes du borane, par exemple le -diméthylsulfure de borane ($[(CH_3)_2S-BH_3]$), les hydrures d'aluminium ou un hydruire complexe de lithium et d'aluminium dans un solvant organique inerte à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel, selon les techniques usuelles.

Par "solvant organique inerte" on entend un solvant qui n'interfère pas avec la réaction. De tels solvants sont par exemple les éthers, tel que l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane (THF), le dioxane ou le 1,2-diméthoxyéthane.

Selon un mode opérationnel préférentiel, on opère avec le diméthylsulfure de borane utilisé en excès par rapport au composé (II) de départ, à la température de reflux éventuellement sous atmosphère inerte. La réduction est normalement terminée après quelques heures.

WO 03/033466

PCT/FR02/03508

5

La déshydratation de l'étape (c) est aisément conduite par exemple en utilisant un mélange acide acétique/acide sulfurique, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant utilisé.

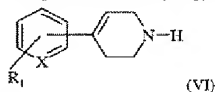
Selon une méthode préférée la réaction de l'étape (c) est conduite dans un mélange acide acétique/acide sulfurique dans un rapport de 3/1 en volume, en chauffant à la température d'environ 80-100°C pendant 1 à 3 heures.

Le composé voulu est isolé selon les techniques conventionnelles sous forme de base libre ou d'un de ses sels. La base libre peut être transformée dans un de ses sels par simple salification dans un solvant organique tel qu'un alcool, de préférence l'éthanol ou le 2-propanol, un éther comme le 1,2-diméthoxyéthane, l'acétate d'éthyle, l'acétone ou un hydrocarbure comme l'hexane.

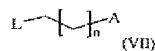
Le composé de formule (I) obtenu est éventuellement transformé en un de ses dérivés N-oxyde.

Les composés de formule (I) portant un groupe N-oxyde sur l'atome d'azote de la tétrahydro-pyridine peuvent être préparés par oxydation du composé de formule (I) correspondant. Dans ce cas, le composé de formule (I) est soumis à une réaction d'oxydation selon les méthodes conventionnelles, par exemple à une réaction avec de l'acide m-chloro perbenzoïque dans un solvant convenable et isolé selon les techniques usuelles bien connus à l'homme du métier.

Les composés de formule (I) peuvent également être préparés par une réaction de condensation à partir d'une tétrahydropyridine de formule (VI):



dans laquelle X et R₁ sont tels que définis ci-dessus, avec un composé de formule (VII):



dans laquelle n et A sont tels que définis précédemment, et L est un groupe partant, isolément du composé de formule (I) ainsi obtenu et transformation éventuelle en un de ses sels ou solvates.

WO 03/033466

PCT/FR02/03508

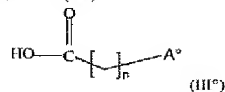
6

Comme groupe partant « L » on peut par exemple utiliser un groupe halogène, ou tout autre groupe apte à la condensation avec le composé de formule (VI).

La réaction de condensation est conduite en mélangeant les composés de départ (VI) et (VII) dans un solvant organique tel qu'un alcool tel que par exemple le méthanol ou le butanol, en présence d'une base telle que par exemple des carbonate alcalins, à une température comprise entre la température ambiante et le reflux du solvant choisi, selon les méthodes conventionnelles.

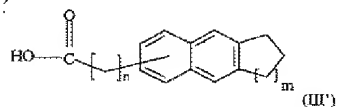
Les composés de départ de formule (II) sont connus ou bien ils peuvent être préparés de façon analogue aux composés connus.

Les composés de formule (III^o)



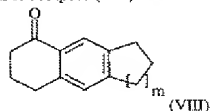
dans laquelle A^o est un groupe de formule (a), (c) ou (d) comme définis ci-dessus, n est un entier de 1 à 5 et m est 1 ou 2, ainsi que ses sels ou solvates sont des composés nouveaux et constituent un aspect ultérieur de la présente invention.

Lorsque A est un groupe (a), ces nouveaux composés sont représentés par la formule (III')



où n et m sont tels que définis ci-dessus, et peuvent être synthétisés selon par un procédé qui prévoit:

(i) de faire réagir le composé (VIII) ci-dessous



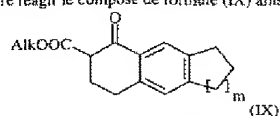
WO 03/033466

PCT/TR02/03598

7

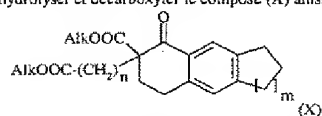
où m est 1 ou 2, avec un dialkylcarbonate en présence d'une base forte telle qu'un hydrure d'un métal alcalin,

- (ii) de faire réagir le composé de formule (IX) ainsi obtenu



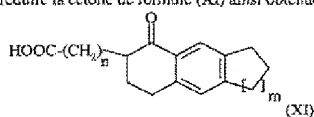
avec un dérivé Hal-(CH₂)_n-COOAlk dans laquelle n est tel que défini précédemment, Alk est un groupe alkyle et Hal est un atome d'halogène, en présence d'une base forte telle qu'un hydrure alcalin,

- (iii) d'hydrolyser et décarboxyler le composé (X) ainsi obtenu

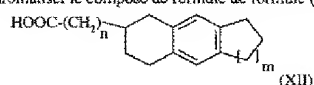


par chauffage en présence d'une base, telle que l'hydroxyde de sodium,

- (iv) de réduire la cétone de formule (XI) ainsi obtenue



- (v) d'aromatiser le composé de formule de formule (XII) ainsi obtenu



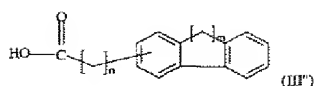
par exemple par oxydation avec du Pd/C à haute température, dans un solvant tel que la décaline, en obtenant le composé de formule (III') qui est isolé selon les méthodes conventionnelles et éventuellement transformé en l'un de ses sels.

Lorsque A est un groupe (c), ces nouveaux composés sont représentés par la formule (III'')

WO 03/033466

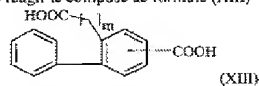
PCT/FR02/03508

8



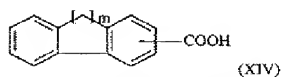
où n et m sont tels que définis ci-dessus.
Lorsque n est 0, ces composés peuvent être synthétisés selon par un procédé qui prévoit:

(vi) de faire réagir le composé de formule (XIII)



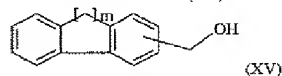
avec de l'acide polyphosphorique (PPA) et réduire le dérivé 9-oxo-fluorène ainsi obtenu en obtenant le composé de formule (III'') où n est 0; et, lorsque n est 1,

(vii) d'estérifier et réduire l'acide fluorène-carboxylique (XIV) ainsi obtenu:



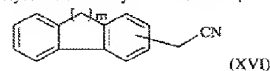
par exemple par réaction avec du méthanol en présence d'acide chlorhydrique suivie par réduction avec du LiAlH_4

(viii) de transformer l'alcool de formule (XV) ainsi obtenu



en cyano-dérivé, par exemple par préparation du chlorure correspondant et réaction avec du KCN;

(ix) et d'hydrolyser ce dérivé cyano de formule (XVI)



par exemple en milieu acide, en obtenant le composé de formule (III'') où n est 1, qui est isolé selon les méthodes conventionnelles et éventuellement transformé en l'un de ses sels.

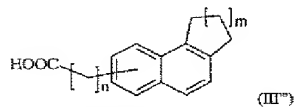
WO 03/033466

PCT/FR02/03508

9

Si l'on souhaite préparer les composés de formule (III") où n est >1 , il suffit de reproduire les passages (vii)-(ix), bien que d'autres procédés de synthèse connus peuvent être utilisés pour allonger la chaîne alkylique.

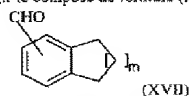
Lorsque A est un groupe (d), ces nouveaux composés sont représentés par la formule (III")



où n et m sont tels que définis ci-dessus.

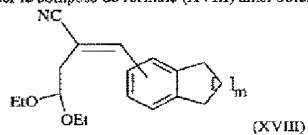
Les composés de formule (III") où n est 0 ou 1, peuvent être synthétisés selon par un procédé qui prévoit:

(x) de faire réagir le composé de formule (XVII)



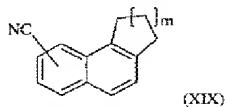
avec du (1-cyano-3,3-diéthoxy-propyl)-diéthylphosphonate;

(xi) de cycliser le composé de formule (XVIII) ainsi obtenu:



par exemple en présence de SnCl_4 , et

(xii) soit d'hydrolyser le cyano dérivé de formule (XIX)



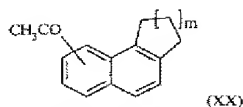
en obtenant le composé de formule (III") où n est 0,

(xiii) soit, lorsque n est 1, de transformer le dérivé de formule (XIX) en cétone de formule (XX)

WO 03/033466

PCT/FR02/03508

10



par exemple par réaction de Grignard avec du CH_3MgI ; et
 (xiv) de transformer la cétone (XX) en l'acide correspondant de formule
 (III'') où n est 1.

Si l'on souhaite préparer les composés de formule (III'') où n est >1 , il suffit
 de reproduire les passages (vii)-(ix) ci-dessus à partir de l'acide de formule
 (III'') tel qu'obtenu par le passage (xiv), ou d'utiliser d'autres procédés de
 synthèse connus pour allonger la chaîne alkylique.

Lorsque la cyclisation du passage (xi) est conduite à partir d'un bêta-
 aldéhyde, il est possible d'obtenir deux dérivés de formule (XIX), car la
 formation du noyau aromatique peut s'achever par cyclisation sur l'une des
 deux positions adjacentes. Dans ce cas, il convient de séparer les isomères ainsi
 formés, par exemple au moyen d'une chromatographie sur colonne de gel de
 silice, et de poursuivre en utilisant l'isomère souhaité.

Les réactions décrites ci-dessus sont, en général, bien connues à l'homme du
 métier. Des exemples en détail de tels procédés sont en tous cas rapportés dans
 la partie expérimentale.

Les composés de l'invention possèdent des propriétés intéressantes vis-à-vis
 de l'inhibition du $\text{TNF-}\alpha$.

Ces propriétés ont été mises en évidence à l'aide d'un test visant à mesurer
 l'effet de molécules sur la synthèse du $\text{TNF-}\alpha$ induite chez la souris Balb/c par
 du lipopolysaccharide (LPS) d'*Escherichia Coli* (055:B5, Sigma, St Louis,
 Mo).

Les produits à tester sont administrés par voie orale à des groupes de 5
 souris Balb/c femelles (Charles River, France) âgées de 7 à 8 semaines. Une
 heure après, le LPS est administré par voie intraveineuse (10 μg /souris). Le sang
 de chaque animal est prélevé 1,5 heure après l'administration du LPS. Les
 échantillons sont centrifugés, le plasma est récupéré et congelé à -80°C . Le
 $\text{TNF-}\alpha$ est mesuré à l'aide de kits commerciaux (R et D, Abingdon, UK)

Dans ce test, des composés représentatifs de l'invention se sont montrés très
 actifs, en inhibant la synthèse du $\text{TNF-}\alpha$ même à doses très faibles.

WO 03/033466

PCT/FR02/03508

14

Grâce à cette activité et à leur faible toxicité, les composés de formule (I) et ses sels ou solvates peuvent bien être utilisés dans le traitement des maladies liées à des troubles immunitaires et inflammatoires ou comme analgésiques. Notamment les composés de formule (I) peuvent être utilisés pour traiter l'athérosclérose, les maladies auto-immunes, les maladies qui entraînent la démyélinisation des neurones (telles que la sclérose en plaques), l'asthme, l'arthrite rhumatoïde, les maladies fibrotiques, la fibrose idiopathique pulmonaire, la fibrose cystique, la glomérulonéphrite, la spondylite rhumatoïde, l'ostéoarthrite, la goutte, la résorption osseuse et cartilagineuse, l'ostéoporose, la maladie de Paget, le myélome multiple, l'uvéorétinite, les chocs septiques, la septicémie, les chocs endotoxiques, la réaction du greffon contre l'hôte, le rejet des greffes, le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, la silicose, l'asbestose, la sarcoidose pulmonaire, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, la sclérose latérale amyotrophique, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, le lupus érythémateux disséminé, les chocs hémodynamiques, les pathologies ischémiques (infarctus myocardique, ischémie myocardique, vasospasme coronarien, angine de poitrine, insuffisance cardiaque, attaque cardiaque), les atteintes post ischémiques de reperfusion, la malaria, les infections mycobactériennes, la méningite, la lèpre, les infections virales (HIV, cytomegalovirus, virus de l'herpès), les infections opportunistes liées au Sida, la tuberculose, le psoriasis, la dermatose atopique et de contact, le diabète, la cachexie, le cancer, les dommages liés aux radiations.

Les composés de formule (I) et leurs sels et solvates pharmaceutiquement acceptables sont de préférence administrés par voie orale.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention par voie orale, le principe actif peut être administré sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour le traitement des affections susmentionnées. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent par exemple les comprimés éventuellement sécables, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou

WO 03/033466

PCT/FR02/03508

12

d'autres matières appropriées ou encore les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'éllixir peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Dans les compositions pharmaceutiques selon la présente invention, le principe actif peut être aussi sous forme de complexe d'inclusion dans des cyclodextrines, leurs éthers ou leurs esters.

La quantité de principe actif à administrer dépend comme toujours du degré d'avancement de la maladie ainsi que de l'âge et du poids du patient. Néanmoins, les doses unitaires comprennent généralement de 0,001 à 100 mg, mieux de 0,01 à 50 mg, de préférence de 0,1 à 20 mg de principe actif, avantageusement de 0,5 à 10 mg.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne une association comprenant un composé de formule (I) ou l'un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables, et au moins un composé choisi parmi les agents immunosuppresseurs, tel que l'interféron bêta-1b; l'hormone adrénocorticotrope; les glucocorticoïdes tels que la prédnisone ou la méthylprednisolone, les inhibiteurs de l'interleukine-1.

Plus particulièrement, l'invention concerne une association comprenant un composé de formule (I), ou l'un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables et au moins un composé choisi parmi le roquinimex (1,2-dihydro-4-hydroxy-N,1-diméthyl-2-oxo-3-quinolinecarboxanilide), le myloran (produit de la société Autoimmune contenant de la myéline bovine), l'artegren

WO 03/033466

PCT/FR02/03508

13

(anticorps humain monoclonal des sociétés Elan/Athena Neurosciences)
l'interféron bêta-1b recombinant.

D'autres associations possibles sont celles constituées par un composé de
formule (I) ou l'un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables et
un bloqueur des canaux potassiques, tel que par exemple la fampiridine (4-
aminopyridine).

Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne une méthode de
traitement des maladies liées à des troubles immunitaires et inflammatoires
ainsi que dans le traitement de la douleur, notamment l'athérosclérose, les
maladies auto-immunes, les maladies qui entraînent la démyélinisation des
neurones (telles que la sclérose en plaques), l'asthme, l'arthrite rhumatoïde, les
maladies fibrotiques, la fibrose idiopathique pulmonaire, la fibrose cystique, la
glomérulonéphrite, la spondylite rhumatoïde, l'ostéoarthrite, la goutte, la
résorption osseuse et cartilagineuse, l'ostéoporose, la maladie de Paget, le
myélome multiple, l'uvéorétinite, les chocs septiques, la septicémie, les chocs
endotoxiques, la réaction du greffon contre l'hôte, le rejet des greffes, le
syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, la silicose, l'asbestose, la
sarcoïdose pulmonaire, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, la sclérose
latérale amyotrophique, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, le
lupus érythémateux disséminé, les chocs hémodynamiques, les pathologies
ischémiques (infarctus myocardique, ischémie myocardique, vasospasme
coronarien, angine de poitrine, insuffisance cardiaque, l'attaque cardiaque), les
atteintes post ischémiques de reperfusion, la malaria, les infections
mycobactériennes, la méningite, la lèpre, les infections virales (HIV,
cytomégalovirus, virus de l'herpès), les infections opportunistes liées au Sida,
la tuberculose, le psoriasis, la dermatose atopique et de contact, le diabète, la
cachexie, le cancer, les dommages liés aux radiations, comprenant
l'administration d'un composé de formule (I) ou de l'un de ses sels ou solvates
pharmaceutiquement acceptables, seul ou en association avec d'autres principes
actifs.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention.

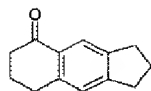
PREPARATION 1

1,2,3,6,7,8-Hexahydro-5H-cyclopenta[b]naphthalène-5-one

WO 03/033466

PCT/FR02/03508

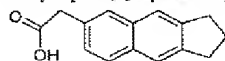
14



5 On refroidit à 0-5°C une suspension de 61 g (0,457 mole) de AlCl_3 anhydre dans 188 ml d'un mélange dichlorométhane/nitrométhane=8/1 et on y ajoute 22,15 g d'indane et, par portions, 22,5 g (0,225 mole) d'anhydride succinique. Après une heure à 0°C on verse dans un mélange eau/glace, on ajoute de l'acide chlorhydrique à 37% jusqu'à l'obtention d'une solution limpide. On extrait à l'acétate d'éthyle, on lave à l'eau on sèche la phase organique et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient un solide blanc qu'on dissout dans 500 ml de dioxane. On y ajoute 4,6 ml d'acide sulfurique à 98% dans 50 ml d'éthanol et 3,6 g de Pd/C à 10%. Après 5 heures en atmosphère d'hydrogène on filtre le catalyseur on évapore le solvant on reprend à l'eau et on extrait à l'acétate d'éthyle. On dissout le produit obtenu dans 20 ml de méthanol et on y ajoute 8 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1N et on agite à la température ambiante pendant deux heures. On évapore le solvant on ajoute de l'eau, on porte à pH acide et on extrait et on isole un solide blanc. On dissout 38,7 g de ce produit dans 1000 ml de chlorure de méthylène anhydre en atmosphère d'azote ; on refroidit à 0°C et on y ajoute avec précaution 47 g (0,225 mole) de PCl_5 , on agite à 0°C pendant deux heures et après on y ajoute lentement 121,8 g (0,467 mole) de SnCl_4 et après 10 minutes on laisse chauffer jusqu'à la température ambiante. Après deux heures à la température ambiante on verse dans un mélange eau/glace, on extrait au chlorure de méthylène et on isole une huile qui est ensuite purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle = 8/2. On obtient 6,0 g du composé du titre.

PREPARATION 2

Acide 2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]naphthalen-6-yl-acétique



En opérant en courant d'azote on mélange 3 g d'hydrure de sodium à 80% (0,075 mole) dans 845 ml de tétrahydrofurane et on y ajoute 0,7 g (0,0375 mole) du produit de la Préparation 1 dissout dans 45 ml de tétrahydrofurane.

WO 03/033466

PCT/FR02/03508

15

Après 1 heure au reflux on ajoute 9 ml (0,075 mole) de diéthylcarbonate dans 45 ml de tétrahydrofurane et on laisse agiter au reflux pendant 5 heures. On refroidit le mélange on y ajoute une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, de l'eau jusqu'à dissolution complète et on extrait à l'acétate d'éthyle. On lave à l'eau on sèche la phase organique et on évapore le solvant sous pression réduite. On dissout l'huile obtenue dans 60 ml de tétrahydrofurane et on ajoute cette solution, à la température ambiante et en atmosphère d'azote, à une suspension d'hydruure de sodium à 80% (1,6 g ; 0,41 mole) dans 30 ml de tétrahydrofurane. On agite pendant 30 minutes on y ajoute 8,8 ml de bromoacétate d'éthyle (0,08 mole) et on agite à la température ambiante pendant 5 heures. On ajoute du chlorure d'ammonium et on extrait au chlorure de méthylène. On lave à l'eau on sèche la phase organique et on évapore le solvant sous pression réduite. On dissout l'huile ainsi obtenue dans 600 ml d'une solution hydroalcoolique d'hydroxyde de sodium 0,5 N (rapport EtOH/H₂O=2/1). On chauffe à environ 40°C jusqu'à la complète transformation du produit en son sel de sodium (formation d'un produit à la base dans l'essai de chromatographie sur couche mince en éluant par un mélange acétate d'éthyle/hexane=3/7. Après 8 heures environ, on évapore la moitié du solvant sous pression réduite, on acidifie avec 15 ml d'acide chlorhydrique 1 N et on chauffe à 50°C pendant 45 minutes environ. On extrait à l'acétate d'éthyle, on sèche la phase organique et on évapore le solvant sous pression réduite. On dissout le produit obtenu dans 60 ml d'acide acétique et on y ajoute 4,5 ml d'acide sulfurique à 98% dilué dans 9 ml d'acide acétique et 1 g de Pd/C à 10% ; ensuite on hydrogène pendant 8 heures. On évapore le solvant jusqu'à la moitié, on filtre le catalyseur on ajoute de l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle, on sèche la phase organique et on évapore le solvant. On dissout le produit ainsi obtenu dans 100 ml de méthanol, on y ajoute 200 mg d'acide *para*-toluènesulfonique et on chauffe au reflux pendant 4 heures. On évapore partiellement le solvant on y ajoute 50 ml d'une solution aqueuse à 5% de bicarbonate de sodium on extrait à l'éther diéthylique on lave à l'eau et avec de la saumure. On sèche la phase organique, on évapore le solvant sous pression réduite. On dissout le produit ainsi obtenu dans de la décane (20 ml), on y ajoute 1,4 g de Pd/C à 10% et on chauffe à 200°C pendant 48 heures. On filtre le catalyseur, on évapore le solvant et on purifie le brut de réaction par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange

WO 03/033466

PCT/FR02/03508

16

cyclohexane/acétate d'éthyle=9/1. On dissout 750 mg du produit ainsi obtenu dans 30 ml d'éthanol, on y ajoute 20 ml de NaOH 1N et on chauffe à 50°C pendant 4 heures. On évapore l'éthanol et on acidifie avec de l'HCl 1N. On obtient un solide blanc.

P.f. 185-188°C.

PREPARATION 3

5-(2-Bromoéthyl)-indane

On mélange 2 ml (0,016 mole) d'indane dans 33 ml de chlorure de méthylène et 1,6 ml (0,019 mole) de bromure de bromoacétyle à 0°C. On ajoute lentement 2,27 g (0,017 mole) d'AlCl₃ et on laisse revenir à la température ambiante et on agite pendant 2 heures. On verse le mélange dans de l'eau/glacé et on extrait au chlorure de méthylène. On sèche la phase organique on filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On cristallise le brut de réaction dans de l'hexane. On sépare un solide blanc (P.f. 57,8-58,1°C) correspondant au produit d'acylation. On dissout 1,67 g (7 mmole) de ce produit dans 3,9 ml de triéthylsilane et 3,9 ml d'acide trifluoroacétique et on chauffe à 80°C pendant deux heures. On verse dans un mélange glace/NaOH et on extrait à l'acétate d'éthyle. On obtient le composé du titre.

PREPARATION 4

2-(2-Bromoéthyl)-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène

En opérant comme décrit dans la Préparation 3 mais en utilisant la téraline au lieu de l'indane, on obtient le composé du titre.

PREPARATION 5

5-(3-Bromopropyl)-indane

En opérant comme décrit dans la préparation 3 mais en utilisant le bromure de bromopropionyle au lieu du bromure de bromoacétyle, on obtient le composé du titre.

PREPARATION 6

5-(3-Bromobutyl)-indane

En opérant comme décrit dans la préparation 3 mais en utilisant le bromure de bromobutanoyl au lieu du bromure de bromoacétyle, on obtient le composé du titre.

PREPARATION 7

2-(2-Bromoéthyl)-fluorène

WO 03/033466

PCT/TR02/03508

17

En opérant comme décrit dans la Préparation 3 mais en utilisant le fluorène au lieu de l'indane, on obtient le composé du titre.

PREPARATION 8

2-(2-Bromoéthyl)-9,10-dihydrophénanthrène

En opérant comme décrit dans la Préparation 3 mais en utilisant le 9,10-dihydrophénanthrène au lieu de l'indane, on obtient le composé du titre.

PREPARATION 9

Acide 3-fluorényl-acétique

9a) Acide 9-oxo-fluorèn-3-yl-carboxylique

On chauffe à 200°C un mélange de 6,45 g (0,00156 moles) d'acide 2,5-biphényl-dicarboxylique et 13,9 g d'acide polyphosphorique (PPA). Après une heure on refroidit à 100°C et on y ajoute de la glace jusqu'à obtenir un volume d'environ 100 ml. On filtre et on ajoute au précipité une solution de 0,5 g de NaOH dans 90 ml d'eau et on agite pendant une heure à 60°C. On acidifie avec de l'acide chlorhydrique et on extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche la phase organique, on filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 0,31 g du produit du titre sous forme de solide marron clair.

9b) Acide fluorèn-3-yl-carboxylique

On dissout 0,27 g (0,0012 moles) du produit de l'étape précédente dans 2,5 ml de glycol éthylique et on y ajoute 0,1 g de NaOH et 0,25 ml d'hydrazine à 98% (d=1,03). On chauffe au reflux pendant 1,5 heures on laisse revenir à la température ambiante, on ajoute 70 ml d'eau et on acidifie jusqu'à pH = 6 avec de l'acide chlorhydrique. On extrait avec de l'acétate d'éthyle, on sèche la phase organique, on filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient ainsi 0,4 g du produit du titre sous forme de solide jaune.

9c) Ester méthylique de l'acide fluorèn-3-yl-carboxylique

On prépare l'ester du produit de l'étape précédente à l'aide du méthanol dans de l'acide chlorhydrique. On porte à pH basique la solution et on extrait à l'acétate d'éthyle en obtenant ainsi le produit du titre sous forme d'huile.

9d) 3-Hydroxyméthyl-fluorène

On refroidit à 0°C et sous courant d'azote un mélange de 0,68 g de LiAlH₄ dans 7 ml d'éther éthylique anhydre et on y ajoute goutte à goutte une solution de 3,4 g (0,0152) du produit de l'étape précédente dans 27 ml d'éther éthylique anhydre et on agite pendant une nuit. On ajoute donc un mélange eau/glace, on extrait à l'acétate d'éthyle, on sèche la phase organique, on filtre et on évapore

WO 03/033466

PCT/FR02/03508

18

le solvant sous pression réduite. On obtient ainsi 3 g du produit brut qu'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3. On obtient ainsi 1,33 g du produit du titre sous forme de solide blanc.

5 **9e) 3-Chlorométhyl-fluorène**

On refroidit à 0°C une solution de 35 mg (0,178 mmoles) du produit de l'étape précédente dans 0,5 ml de chlorure de méthylène et on y ajoute goutte à goutte 0,13 ml de chlorure de thionyle (1,178 mmoles). On agite le mélange pendant 10 trois heures à la température ambiante et on y ajoute un mélange d'eau et bicarbonate de sodium jusqu'à pH 8. On extrait au chlorure de méthylène on sèche la phase organique, on filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient ainsi 20 mg du produit du titre sous forme d'huile jaune.

15 **9f) 3-Cyanométhyl-fluorène**

On dissout 1,3 g (0,00605 g) du produit de l'étape précédente dans 32 ml de DMSO et on y ajoute 0,44 g (0,00666 moles) de KCN. On chauffe à 80°C pendant 3 heures, on y ajoute un mélange eau/glace et on extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche la phase organique, on filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le produit brut par flash-chromatographie en éluant par un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2. On obtient ainsi 250 mg du produit du titre.

20 **9g) Acide 3-fluorényl-acétique**

On hydrolise le cyano dérivé de l'étape précédente à l'aide d'acide chlorhydrique 6N en chauffant au reflux. On ajoute un mélange eau/glace et on extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche la phase organique, on filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient ainsi 0,22 g du produit du titre sous forme de solide.

P.f.: 166-168°C

PREPARATION 10

30 **Acide 2,3-dihydro-1H-cyclopenta[a]naphtalèn-8-yl-acétique**

10a) 4,4-Diéthoxy-2-andan-4-yl-méthylène-butyronitrile

On refroidit à 0°C sous courant d'azote 0,23 g (0,0092 moles) de NaH à 60% dans 20 ml de THF anhydre et on y ajoute une solution de 2,26 g (0,0085 moles) d'ester diéthylique de l'acide (1-cyano-3,3-diéthoxy-propyl)-phosphonique dans 16 ml de THF. Après 30 minutes le mélange devient limpide et on y ajoute alors goutte à goutte une solution de 1,1 g (0,0075

WO 03/033466

PCT/FR02/03508

19

moles) de 2,3-dihydro-1H-indèn-8-yl-benzaldéhyde dans 16 ml de THF. On agite pendant une heure à 0°C et on ajoute un mélange d'eau/glace. On extrait au chlorure de méthylène, on lave la phase organique avec une solution de NaOH/eau, on sèche la phase organique, on filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient ainsi 2,49 g du produit brut sous forme d'huile orange qu'on purifie par flash-chromatographie en éluant par un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5. On obtient ainsi le produit du titre.

10b) 8-Cyano-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[a]naphthalène

On refroidit à 0°C un mélange de 0,56 g (0,0021 moles) du produit de l'étape précédente dans 14 ml de chlorure de méthylène et on y ajoute goutte à goutte 152 ml (0,0013 moles) de SnCl₄ (d 2,226). On agite à la température ambiante pendant 4 heures, on y ajoute donc du bicarbonate de sodium à 10% et on extrait au chlorure de méthylène. On sèche la phase organique, on filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient ainsi 0,43 g du produit du titre sous forme de solide jaune clair.

10c) 8-Méthylcarbonyl-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[a]naphthalène

On dissout 0,5 g (0,0025 moles) du produit de l'étape précédente dans 20 ml de toluène anhydre et on y ajoute, goutte à goutte et sous courant d'azote, 1,6 ml (0,005 moles) de iodure de méthylmagnésium 3M. On agite pendant une nuit à la température ambiante, et on y ajoute donc de l'eau et de l'acide chlorhydrique. On agite pendant 15 minutes, on porte à pH basique avec une solution de NaOH 5M et on extrait à l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique, on la sèche, on filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient ainsi 0,69 g du produit brut qu'on purifie par flash-chromatographie en éluant par un mélange hexane/éther diéthylique 95/5. On obtient ainsi 0,35 g du produit du titre.

10d) 8-(Morpholino-thiocarbonyl)-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[a]naphthalène

On dissout 0,35 g (0,0016 moles) du produit de l'étape précédente dans 0,35 ml (0,0016 mmols) de morpholine (d 0,999) et on y ajoute 0,54 g (0,0020) de soufre et un cristal d'acide para-toluène-sulphonique (PTSA). On chauffe au reflux pendant 6 heures et on ajoute donc du méthanol. On agite à la température ambiante pendant une nuit. On élimine le solvant sous pression réduite et on obtient ainsi 2,5 g du produit brut qu'on purifie par flash-

WO 03/033466

PCT/FR02/03508

20

cromatographie en éluant par un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1. On obtient ainsi 0,16 g du produit du titre.

10e) Acide 2,3-dihydro-1H-cyclopenta[a]naphthalèn-8-yl-acétique

On dissout 0,16 g (0,0005 moles) du produit de l'étape précédente dans 7,6 ml d'une solution 1:1 de méthanol/eau et on y ajoute 0,02 g de NaOH solide. On chauffe au reflux pendant 6 heures, on élimine donc le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu dans un mélange d'eau et acétate d'éthyle, on élimine la phase organique, on acidifie la phase aqueuse et on extrait au chlorure de méthylène. On sèche la phase organique, on filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient ainsi 20 mg du produit du titre.

PREPARATION 11

Acide 5,6,7,8-tétrahydro-phénanthrène-3-yl-acétique

En suivant le mode opératoire décrit dans la Préparation 10 mais en utilisant le 5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-1-yl-benzaldéhyde au lieu du 2,3-dihydro-1H-indèn-7-yl-benzaldéhyde, on obtient le produit du titre.

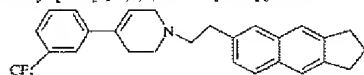
PREPARATION 12

Acide 5,6,7,8-tétrahydro-anthracène-2-yl-acétique

En suivant le mode opératoire décrit dans la Préparation 10 mais en utilisant le 5,6,7,8-tétrahydro-naphthalèn-2-yl-benzaldéhyde au lieu du 2,3-dihydro-1H-indèn-7-yl-benzaldéhyde, on obtient le produit du titre.

EXEMPLE 1

1-[2-(2,3-Dihydro-1H-cyclopenta[b]naphthalèn-6-yl)-éthyl]-4-[3-trifluorométhyl-phényl]-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine et son chlorhydrate



1a) 1-[4-Hydroxy-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-1-pipéridinyl]-2-(2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]naphthalèn-6-yl)-1-éthanone

On dissout en atmosphère d'azote 400 mg (1,76 mole) du produit de la Préparation 2 dans 10 ml de chlorure de méthylène anhydre et on y ajoute 430 mg (1,76 mole) de 4-hydroxy-4-(3-trifluorométhyl-phényl)pipéridine, 0,79 g (1,76 mole) de BOP, 0,73 ml de triéthylamine et on agite à la température ambiante pendant 3 heures. On ajoute 40 ml d'acétate d'éthyle, on lave avec une solution d'acide chlorhydrique 1N, après avec une solution 1N d'hydroxyde de sodium et ensuite à l'eau. On sèche la phase organique sur du sulfate de sodium

WO 03/033466

PCT/TR02/03598

21

et on évapore le solvant. On obtient 0,8 g du composé du titre sous forme d'huile.

1b) 1-[2-(2,3-Dihydro-1H-cyclopenta[b]naphthalèn-6-yl)-éthyl]-4-hydroxy-4-(3-trifluoro-méthyl-phényl)-piperidine

On dissout dans 7 ml de THF anhydre le produit obtenu par l'exemple 1a. On chauffe au reflux et y on ajoute 0,5 ml de diméthylsulfure de borane et on chauffe au reflux pendant 4 heures. On refroidit jusqu'à 0-5°C et on y ajoute avec précaution 7 ml de méthanol. Après 5 minutes on chauffe au reflux pendant 30 minutes, on évapore le solvant, on reprend le résidu dans le mélange eau/ammoniac=1/1, on extrait à l'acétate d'éthyle, on sépare les deux phases et on lave la phase organique à l'eau. On sèche sur du sulfate de sodium et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le brut cristallisation dans de l'éther 2-propylique. On obtient 0,37 g du produit du titre.

P.f. 154-156°C.

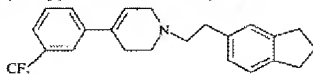
1c) 1-[2-(2,3-Dihydro-1H-cyclopenta[b]naphthalèn-6-yl)-éthyl]-(4-(3-trifluorométhyl-phényl)-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine et son chlorhydrate

On dissout 350 mg (0,8 mmole) du produit de l'étape précédente dans 10 ml d'acide acétique, on y ajoute 1 ml d'acide sulfurique à 96% et on chauffe à 80°C pendant 2 heures. On refroidit, on ajoute de l'NH₄OH concentré et on extrait à l'acétate d'éthyle. On lave à l'eau, on sèche et on évapore sous pression réduite. On obtient le composé du titre. On prépare le chlorhydrate à l'aide d'une solution de 2-propanol saturé en acide chlorhydrique.

P.f. (chlorhydrate) 264-266°C.

EXEMPLE 2

1-[2-(2,3-Dihydro-1H-indèn-5-yl)-éthyl]-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine et son chlorhydrate



On dissout le produit obtenu dans la Préparation 3 dans 17 ml de butanol. On y ajoute 0,84 g (3,2 mmole) de 4-(3-trifluorométhyl-phényl)-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine et 0,9 g (6,5 mmole) de carbonate de potassium et on chauffe au reflux pendant 5 heures. On évapore le solvant et on lave le résidu à l'eau. On extrait au chlorure de méthylène, on sèche la phase organique et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le résidu sur colonne de gel de silice en éluant

WO 03/033466

PCT/FR02/03508

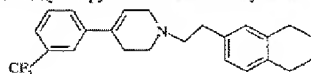
22

par un mélange cyclohexane/ acétate d'éthyle = 8/2. On obtient le composé du titre. On prépare le chlorhydrate à l'aide de 2-propanol saturé en acide chlorhydrique.

P.f. (chlorhydrate) 252-255°C.

EXEMPLE 3

1-[2-(5,6,7,8-Tétrahydro-naphtalèn-2-yl)-éthyl]-4-[3-trifluorométhyl-phényl]-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine et son chlorhydrate

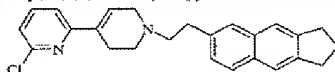


En opérant comme décrit dans l'Exemple 2 mais en utilisant le produit de la Préparation 4 au lieu du produit de la Préparation 3 on obtient les composés du titre.

P.f. (chlorhydrate): 263-267°C.

EXEMPLE 4

1-[2-(2,3-Dihydro-1H-cyclopenta[b]naphthalèn-6-yl)-éthyl]-4-(6-chloropyrid-2-yl)-1,2,3,6-tétrahdropyridine et son chlorhydrate

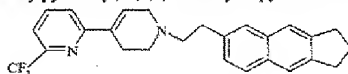


En opérant comme décrit dans l'Exemple 1 mais en utilisant la 4-(6-chloropyrid-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine au lieu de la 4-(3-trifluorométhyl-phényl)-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine, on obtient les composés du titre.

P.f. (chlorhydrate): 254-258°C.

EXEMPLE 5

1-[2-(2,3-Dihydro-1H-cyclopenta[b]naphthalèn-6-yl)-éthyl]-4-(6-trifluorométhylpyrid-2-yl)-1,2,3,6-tétrahdropyridine et son chlorhydrate



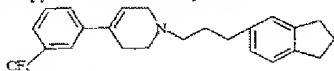
En opérant comme décrit dans l'Exemple 1 mais en utilisant la 4-(6-trifluorométhylpyrid-2-yl)-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine au lieu de la 4-(3-trifluorométhyl-phényl)-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine, on obtient les composés du titre.

WO 03/033466

PCT/FR02/03508

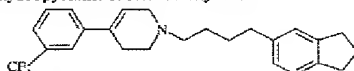
23

P.f.(chlorhydrate): 264 -267°C.

EXEMPLE 61-[3-(2,3-Dihydro-1H-indèn-5-yl)-propyl]-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-
1,2,3,6-tétrahydropyridine et son chlorhydrate

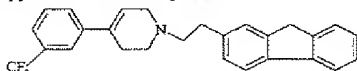
En opérant comme décrit dans l'Exemple 2 mais en utilisant le produit de la Préparation 5 au lieu du produit de la Préparation 3, on obtient les composés du titre.

P.f.(chlorhydrate): 192 -195°C.

EXEMPLE 71-[4-(2,3-Dihydro-1H-indèn-5-yl)-butyl]-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-
1,2,3,6-tétrahydropyridine et son chlorhydrate

En opérant comme décrit dans l'Exemple 2 mais en utilisant le produit de la Préparation 6 au lieu du produit de la Préparation 3, on obtient les composés du titre.

P.f.(chlorhydrate): 198-200°C

EXEMPLE 81-[2-(Fluorèn-2-yl)-éthyl]-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-1,2,3,6-
tétrahydropyridine et son chlorhydrate

En opérant comme décrit dans l'Exemple 2 mais en utilisant le produit de la Préparation 7 au lieu du produit de la Préparation 3 on obtient les composés du titre.

P.f.(chlorhydrate): 285-287° C

EXEMPLE 91-[2-(9,10-Dihydrophénanthrèn-2-yl)-éthyl]-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-
1,2,3,6-tétrahydropyridine et son chlorhydrate

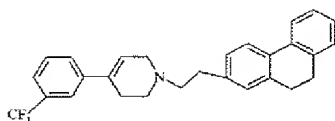
35

WO 03/033466

PCT/TR02/03508

24

5



En opérant comme décrit dans l'Exemple 2 mais en utilisant le produit de la Préparation 8 au lieu du produit de la Préparation 3, on obtient les composés du titre.

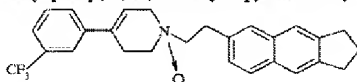
10

P.f. (chlorhydrate): 256-258°C

EXEMPLE 10

1-[2-(2,3-Dihydro-1H-cyclopenta[b]naphthalen-6-yl)-éthyl]-(4-(3-trifluorométhyl-phényl))-1,2,3,6-tétrahydropyridine 1-oxyde

15



A une solution de 0,47 g (1,1 mmole) 1-[2-(2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]naphthalen-6-yl)-éthyl]-4-(6-trifluorométhylpyrid-2-yl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine dans 40 ml de chlorure de méthylène à la température de 0-5°C, on ajoute 0,27 g d'acide m-chloro-perbenzoïque. On laisse agiter à 0-5°C pendant deux heures, on lave avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium et on sépare les deux phases. On sèche la phase organique, on filtre et on évapore sous pression réduite. On purifie par chromatographie en éluant par une mélange méthanol/acétate d'éthyle = 1/1 et on obtient le produit du titre.

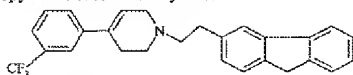
20

P.f.: 116-117°C

EXEMPLE 11

1-[2-(Fluorèn-3-yl)-éthyl]-(4-(3-trifluorométhyl-phényl))-1,2,3,6-tétrahydropyridine et son chlorhydrate

30



En opérant comme décrit dans l'Exemple 1 mais en utilisant le produit de la Préparation 9 au lieu du produit de la Préparation 2 on obtient les composés du titre.

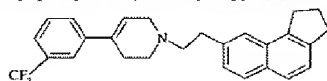
35

WO 03/033466

PCT/TR02/03508

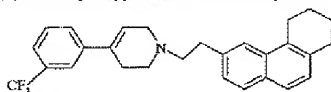
25

P.f.(chlorhydrate): 238-240°C

EXEMPLE 12**1-[2-(2,3-Dihydro-1H-cyclopenta[a]naphthalèn-8-yl)-éthyl]-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine et son chlorhydrate**

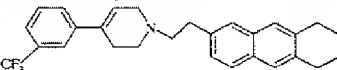
En opérant comme décrit dans l'Exemple 1 mais en utilisant le produit de la Préparation 10 au lieu du produit de la Préparation 2 on obtient les composés du titre.

P.f. (chlorhydrate): 212-213°C

EXEMPLE 13**1-[2-(5,6,7,8-Tétrahydro-phénanthrèn-3-yl)-éthyl]-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine et son chlorhydrate**

En opérant comme décrit dans l'Exemple 1 mais en utilisant le produit de la Préparation 11 au lieu du produit de la Préparation 2 on obtient les composés du titre.

P.f. (chlorhydrate): 222-224°C

EXEMPLE 14**1-[2-(5,6,7,8-Tétrahydro-anthracèn-2-yl)-éthyl]-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine et son chlorhydrate**

En opérant comme décrit dans l'Exemple 1 mais en utilisant le produit de la Préparation 12 au lieu du produit de la Préparation 2 on obtient les composés du titre.

P.f. (chlorhydrate): 252-253°C

WO 03/033466

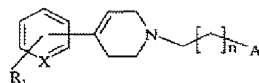
PCT/TR02/03508

26

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I):

5



(I)

dans laquelle

10

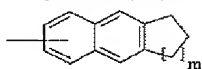
X représente N ou CH ;

R₁ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe CF₃ ;

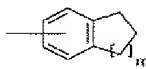
n est en entier de 1 à 5 ;

15

A représente un groupe de formule (a) à (d):

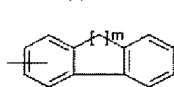


(a)

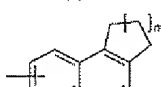


(b)

20



(c)



(d)

25

dans lesquelles m est 1 ou 2 ;

ainsi que ses sels ou solvates et leurs N-oxydes.

2. Composé selon la revendication 1 où n est 1.

3. Composé selon les revendications 1 ou 2 où R₁ est un groupe CF₃.

30

4. Composé selon les revendications 1 à 3 où X est CH et R₁ est dans la position 3 du benzène.

5. Composé selon les revendications de 1 à 3 où X est N et la pyridine est substituée dans les position 2,6.

6. Composé selon la revendication 1 choisi parmi les composés suivant:

35

1-[2-(2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]naphthalèn-6-yl)-éthyl]-(4-(3-trifluorométhyl-phényl)-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine,

WO 03/033466

PCT/TR02/03508

27

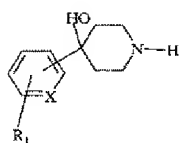
- 1-[2-(2,3-dihydro-1H-indèn-5-yl)-éthyl]-4-[3-trifluorométhyl-phényl]-
1,2,3,6-tétrahydro-pyridine,
1-[2-(5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-2-yl)-éthyl]-4-[3-trifluorométhyl-
phényl]-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine,
5 1-[2-(2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]naphtalèn-6-yl)-éthyl]-4-(6-
chloropyrid-2-yl)-1,2,3,6-tétrahdropyridine,
1-[2-(2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]naphtalèn-6-yl)-éthyl]-4-(6-
trifluorométhylpyrid-2-yl)-1,2,3,6-tétrahdropyridine,
10 1-[3-(2,3-dihydro-1H-indèn-5-yl)-propyl]-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-
1,2,3,6-tétrahdropyridine,
1-[4-(2,3-dihydro-1H-indèn-5-yl)-butyl]-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-
1,2,3,6-tétrahdropyridine,
1-[2-(fluorèn-2-yl)-éthyl]-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-1,2,3,6-
15 tétrahdropyridine
1-[2-(9,10-dihydrophénanthrèn-2-yl)-éthyl]-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-
1,2,3,6-tétrahdropyridine,
1-[2-(2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]naphtalèn-6-yl)-éthyl]-4-(3-
trifluorométhyl-phényl)-1,2,3,6-tétrahdropyridine,
20 1-[2-(fluorèn-3-yl)-éthyl]-4-(3-trifluorométhyl-phényl)-1,2,3,6-
tétrahdropyridine,
1-[2-(2,3-dihydro-1H-cyclopenta[a]naphtalèn-8-yl)-éthyl]-4-(3-
trifluorométhyl-phényl)-1,2,3,6-tétrahdropyridine,
1-[2-(5,6,7,8-tétrahydro-phénanthrèn-3-yl)-éthyl]-4-(3-trifluorométhyl-
25 phényl)-1,2,3,6-tétrahdropyridine,
1-[2-(5,6,7,8-tétrahydro-anthracèn-2-yl)-éthyl]-4-(3-trifluorométhyl-
phényl)-1,2,3,6-tétrahdropyridine,
leurs sels et solvates et leurs N-oxydes.
7. Procédé de préparation d'un composé (I) de la revendication 1, caractérisé
30 en ce qu'on
(a) fait réagir le composé de formule (II):

35

WO 03/033466

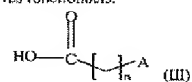
PCT/FR02/03508

28



(III)

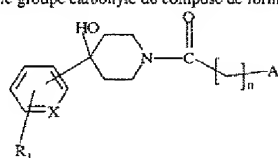
dans laquelle R_1 est défini dans la revendication 1, avec l'acide de formule (III) ou un de ses dérivés fonctionnels:



(III)

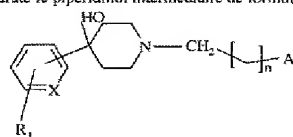
dans laquelle n et A sont tels que définis dans la revendication 1,

(b) on réduit le groupe carbonyle du composé de formule (IV) ainsi obtenu:



(IV)

(c) on déshydrate le pipéridinol intermédiaire de formule (V):



(V)

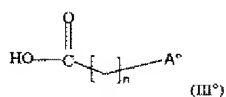
(d) on isole le composé de formule (I) ainsi obtenu et, éventuellement on le transforme en l'un de ses sels ou solvates ou leurs N-oxydes.

8. Composé de formule (III')

WO 03/033466

PCT/FR02/03508

29



dans laquelle A° est un groupe de formule (a), (c) ou (d) comme définis dans la revendication 1, n est un entier de 1 à 5 et m est 1 ou 2, ainsi que ses sels ou solvates.

9. Composition pharmaceutique comprenant en tant que principe actif un composé de formule (I) ou l'un de ses sels, solvates ou N-oxydes pharmaceutiquement acceptables selon l'une des revendications 1 à 6.

10. Composition selon la revendication 9, caractérisée en ce qu'elle contient de 0,001 à 100 mg de principe actif.

11. Utilisation d'un composé de formule (I) ou d'un de ses sels, solvates ou N-oxydes pharmaceutiquement acceptables selon l'une des revendications 1 à 6 pour la préparation de médicaments analgésiques et/ou destinés au traitement des maladies liées à des troubles immunitaires et inflammatoires.

12. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en l'un des composés de formule (I) ou l'un de ses sels, solvates ou N-oxydes selon l'une des revendications 1 à 6.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inventor: _____ Application No. PCT/FR 02/03508
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D211/70 C07D401/04 A61K31/444 A61P29/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 281 606 A (GUZZI UMBERTO ET AL) 25 January 1994 (1994-01-25) cited in the application the whole document	1,8,9, 11,12
A	BORRIÉ ET AL.: "The neuroprotective agent SR57746A abrogates experimental autoimmune encephalomyelitis and impairs associated blood-brain barrier disruption: Implications for multiple sclerosis treatment" PROC. NATL. ACAD. SCI. USA, vol. 96, no. 22, 1999, pages 12855-9, XP002205352 cited in the application the whole document	1,8,9, 11,12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of text C <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "C" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other reason "M" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combinations being obvious to a person skilled in the art "S" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
24 February 2003		05/03/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5011, Patentstr. 2 NL - 2000 HV Noordwijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Diederer, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT			
Information on patent family members			
Patent document cited in search report		Application No PCT/FR 02/03508	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5281606 A	25-01-1994	FR 2662442 A1	29-11-1991
		AT 109135 T	15-08-1994
		CA 2043136 A1	24-11-1991
		CA 2197811 A1	24-11-1991
		DE 69103087 D1	01-09-1994
		EP 0458697 A1	27-11-1991
		IE 911744 A1	04-12-1991
		JP 2610718 B2	14-05-1997
		JP 4226959 A	17-08-1992
		PT 97734 A , B	28-02-1992
		US 5462945 A	31-10-1995
		US 5599941 A	04-02-1997
		US 5596101 A	21-01-1997
		US 5618822 A	08-04-1997
		US 5559238 A	24-09-1996

Form PCT/ISearch (patent family annex) (July 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE		Demande internationale No PCT/FR 02/03508
A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 C07D211/70 C07D401/04 A61K31/444 A61P29/00		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fin selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale requise (système de classification aux fins des symboles de classement) CIB 7 C07D A61K A61P		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si possible, termes de recherche utilisés) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 5 281 606 A (GUZZI UMBERTO ET AL) 25 janvier 1994 (1994-01-25) cité dans la demande le document en entier	1,8,9, 11,12
A	BORRIÉ ET AL.: "The neuroprotective agent SR57746A abrogates experimental autoimmune encephalomyelitis and impairs associated blood-brain barrier disruption: Implications for multiple sclerosis treatment" PROC. NATL. ACAD. SCI. USA, vol. 96, no. 22, 1999, pages 12855-9, XP002205352 cité dans la demande le document en entier	1,8,9, 11,12
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de longueur de brevet sont indiqués en abrégé		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document d'innervation d'un brevet, non considéré comme particulièrement pertinent "C" document antérieur, mais publié à la date de dépôt internationale ou après cette date "I" document pouvant être un double sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (tel que l'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt internationale, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document antérieur publié après la date de dépôt internationale ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinente, mais cité pour comprendre le principe ou le détail constituant le fond de l'invention "X" document particulièrement pertinent: l'événement revendiqué ne peut être considéré comme nouveau ou connu impliquant une activité inventive par rapport au document considéré "Y" document particulièrement pertinent: l'événement revendiqué ne peut être considéré comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "K" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 24 février 2003		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 05/03/2003
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. des Brevets NL - 2200 AH La Haye Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 601 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire avisé Diederien, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE				Demande internationale No	
Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets				PCT/FR 02/03508	
Document breveté au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets(s)	Date de publication		
US 5281606	A	25-01-1994	FR 2662442 A1	29-11-1991	
			AT 109135 T	15-08-1994	
			CA 2043136 A1	24-11-1991	
			CA 2197811 A1	24-11-1991	
			DE 69103087 D1	01-09-1994	
			EP 0458697 A1	27-11-1991	
			IE 911744 A1	04-12-1991	
			JP 2610718 B2	14-05-1997	
			JP 4226959 A	17-08-1992	
			PT 97734 A , B	28-02-1992	
			US 5462945 A	31-10-1995	
			US 5599941 A	04-02-1997	
			US 5596101 A	21-01-1997	
			US 5618822 A	08-04-1997	
			US 5559238 A	24-09-1996	

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/06	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 19/08	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/16	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/02	A 6 1 P 31/02	
A 6 1 P 31/04	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 31/06	A 6 1 P 31/06	
A 6 1 P 31/08	A 6 1 P 31/08	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/00	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 37/06	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 37/08	A 6 1 P 37/08	
C 0 7 D 401/04	C 0 7 D 401/04	

(81)指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, N O, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 カルダモーネ、ロザンナ

イタリア、アイー２２１００ コモ、ヴィア アル ロッコロ、５シー

(72)発明者 カセラ、ピエール

フランス、エフー３４０００ モンペリエ、リュ カールーヴォンーリーヌ、１０

Fターム(参考) 4C054 AA05 CC02 DD01 EE01 FF05 FF11

4C063 AA01 BB01 DD11 EE01

4C086 AA01 AA03 AA04 BC16 BC17 GA07 GA08 MA01 MA04 MA17

MA21 MA23 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 NA14 ZA02 ZA16

ZA23 ZA33 ZA36 ZA45 ZA59 ZA66 ZA68 ZA81 ZA94 ZA97

ZB08 ZB13 ZB15 ZB26 ZB33 ZB35